

Aus der Abteilung für Klinische Chemie des
Städtischen Krankenhauses
München-Schwabing

Direktor: Professor Dr.med.Otto Wieland

Regressionsanalyse an
Thromboplastin-Präparaten.

Beiträge zur vergleichbaren Bestimmung
von Quick-Werten



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München
vorgelegt von

Armin Schroll
Dr.rer.nat. Diplom-Chemiker

aus
München

1975



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr.med. Otto Wieland

Mitberichterstatter: Professor Dr.rer.nat. H. Fritz

Dekan: Professor Dr.med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 28.10.1975

Meiner lieben Frau
in
Dankbarkeit

"Falsche Daten sind schlechter als keine
Daten. Auch die beinahe richtigen sind nur
wenig besser. Sie verwischen nur die Grenzen
zwischen Gesundheit und Krankheit".

Seligson

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Thema und Fragestellung	3
<u>A. Theoretischer Teil</u>	
I. Einleitung, Pathologie der Gerinnungs- Faktoren	4
1. Hyperkoagulabilität	4
2. Hypokoagulabilität	6
II. Hormonelle Einflüsse auf die Blut- Gerinnung	7
1. Acetylcholin	7
2. Adrenalin	8
3. Blutdruck und Blutgerinnung	8
4. ACTH, Corticosteroide	10
5. Östrogene	10
6. Testosteron, Androsteron	13
7. Insulin, Glucagon	13
8. Schilddrüsenhormone	14
9. Zusammenfassung	15
III. Indikationen für die Bestimmung der Thromboplastinzeit	
1. Der diagnostische Bereich	16
2. Der Bereich um 50 Norm %	16
3. Der therapeutische Bereich	18
IV. Vitamin K	19
Daten für die orale Antikoagulantien- Therapie	21
V. Vergleich von Thromboplastin-Präparaten	21
1. Handelspräparate	22
2. Meßtechnik	23
3. Faktoren-Empfindlichkeit	23
4. Erfassung von Einzelfaktoren	24
VI. Methodische Einzelheiten der Thrombo- plastinzeit-Bestimmung	27
1. Erstellung der Standardkurve	27
2. Verdünnungsmedium	31
3. Auftragung der Standardkurven	32

	Seite
4. Steigung der Standardkurven	37
5. Blutabnahme	38
6. Abfall der Gerinnungsfaktoren	38
7. Einfluß des Hämatokrit	39
VII. Qualitätskontrolle bei der Thrombo- plastinzeit-Bestimmung	
1. Präzision	45
2. Richtigkeit	46
<u>B. Experimenteller Teil</u>	
I. Vergleichsuntersuchungen von Thrombo- plastinzeiten	48
1. Ermittlung der Standardkurven	48
2. Reproduzierbarkeit	49
3. Temperaturabhängigkeit	50
4. Vergleichswerte	52
II. Mathematischer Teil: Regressionsanalyse	53
1. Ermittlung der Regressionsgeraden	53
2. Ermittlung der Korrelationsfaktoren	57
3. Vergleich mit der Signifikanzschwelle	57
<u>C. Diskussion der Ergebnisse</u>	57
<u>D. Zusammenfassung</u>	61
<u>E. Literaturverzeichnis</u>	62

Thema und Fragestellung

Neben einer Reihe von Medikamenten beeinflussen auch Hormone die Blutgerinnung. Während über den Einfluß von Medikamenten verschiedene Übersichtsreferate (1,2) existieren, gibt es über hormonelle Einflüsse zusammenfassend bislang kaum neuere Literatur (3).

Wenn schon endogene und exogene Faktoren die Untersuchung der Gerinnungsverhältnisse bei der so häufig angewandten Bestimmung der Thromboplastinzeit nach Quick beeinflussen, dann ist umsomehr Wert darauf zu legen, daß diese Bestimmung methodisch möglichst genau erfolgt.

Verschiedene Einzelparameter, die darauf Einfluß haben, sollen deshalb näher beleuchtet werden: Wahl des Bezugsplasmas, Auftragung der Standardkurve, Wahl des Verdünnungsmediums, Einfluß des Hämatokrit, Unterschiede bei Thromboplastin-Präparaten, Erfassung von Einzelfaktoren, Qualitätskontrolle.

Ziel der Arbeit war, unter den derzeit gebräuchlichen Varianten innerhalb der einzelnen Parameter die geeignetste Lösung ausfindig zu machen und dadurch zu einer Vereinheitlichung der Thromboplastinzeit-Bestimmung beizutragen, sowie Vergleichsmöglichkeiten zu schaffen mit Hilfe der Regressionsanalyse.

A. Theoretischer Teil

I. Einleitung

Seit Virchow werden die pathogenetischen Ursachen für Thrombose und Embolie in klassischer Weise als Trias formuliert:

1. Veränderungen des Gefäßendothels
2. Veränderungen der Blutbestandteile (plasmatisch, zellulär)
3. Veränderungen der Blutströmung.

Thrombosen und Embolien zählen zu den häufigsten Krankheiten. Die Steigerung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes durch Vermehrung gerinnungsfördernder oder Verminderung gerinnungshemmender Faktoren erhöht die Thrombosebereitschaft und wird als Hyperkoagulabilität bezeichnet.

Pathologie der Gerinnungsfaktoren

1. Hyperkoagulabilität

Bei infektiös entzündlichen Prozessen, akuten Nekrosen und Infarkten ist Fibrinogen (Faktor I) vermehrt und verursacht mit die erhöhte Blutsenkung.

Faktor V zeigt oft erstaunliche Aktivitäts- bez. Konzentrationszunahme in der postoperativen und postpartalen Periode, in der besonders häufig Thrombosen beobachtet werden. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang die Kenntnis einer Familie mit hoher Faktor V-Konzentration, die eine auffallende Thrombosehäufigkeit aufwies (4). Bei Stauungsikterus wurde eine Erhöhung von Faktor V gefunden (5).

Eine gewichtige Rolle im Rahmen einer Hyperkoagulabilität scheint auch der Faktor VIII zu spielen. Während die meisten Gerinnungsfaktoren in der Leber synthetisiert werden und deshalb bei Erkrankungen der Leber absinken, steigt Faktor VIII, der nicht in der Leber gebildet wird dabei bis zum 8-fachen an. Faktor VIII-Anstiege findet man auch bei terminaler Niereninsuffizienz, bei Hyperthyreose, Cushing-Syndrom und Diabetes mellitus. Der vermehrte Blutumlauf bei Hyperthyreose wirkt jedoch wiederum thrombosemindernd.

Ein familiäres Vorkommen von abnormal hohem Faktor VIII mit ausgesprochener Thromboseneigung ist beschrieben worden (6) und kann als Gegenstück zum familiären Mangel bei Hämophilie A angesehen werden. Eine Steigerung von Faktor VIII, aber auch der Faktoren I, II, VII, IX, X bis auf 200 % beobachtet man in den letzten Monaten der Schwangerschaft (34) und in geringem Maße bei der Einnahme von Ovulationshemmern.

Bei der disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIC) ist eine Aktivierung des gesamten Gerinnungsvorgangs offensichtlich. Sie wird ausgelöst beispielsweise durch Einbruch hochaktiver Gewebsthrombokinasen aus der Placenta in die Blutbahn, durch Freisetzung von Plättchenfaktor 3 durch bakterielle Endotoxine oder Antigen/Antikörper-Komplexe, sowie durch Freisetzung gerinnungsaktiver Substanzen aus Erythrozyten bei Hämolyse.

Neben plasmatischen spielen zelluläre Faktoren eine Rolle. Der Plättchenfaktor 3 ist bei Thrombozytose vermehrt, muß aber als intrazelluläres Lipoprotein ebenso wie die Gewebsthrombokinasen erst aus der Zelle freigesetzt werden. Bemerkenswert ist, daß die Thromboseneigung bei Thrombozytenwerten von 300.000 bis 1 Million ins Gegenteil umschlägt, sobald Werte über eine Million (bis 5 Mill.) erreicht werden und einer schweren hämorrhagischen Diathese Platz macht.

Gerinnungsaktive Lipoproteine werden auch bei der Hämolyse aus Erythrozyten frei. Vermehrung der Zahl der Erythrozyten bei Polyglobulie und die zusätzliche Thrombozytenvermehrung bei Polycythämia vera begünstigen die Thromboseneigung allein schon durch die Erhöhung der Blutviskosität. Die Milzexstirpation mit reaktiver Thrombozytose hat eine sehr hohe Thromboseneigung.

Erhöhte freie Fettsäuren (bei Stress, diabetischer Acidose, Fasten, Rauchen und den Typen I, III, IV, V von Hyperlipoproteinämien nach Fredrickson) aktivieren die Kontaktfaktoren XI und XII und fördern die Thrombozytenaggregation.

Reversible Aggregate entstehen unter Heparintherapie (7). Hereditäre Verminderung von Antithrombin III führt schon in der Jugend zu gehäuften recidivierenden Venenthrombosen und Lungenembolien.

2. Hypokoagulabilität

bedeutet verminderte Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Es kann erwartet werden, daß damit eine verminderte oder fehlende Thromboseneigung konform geht. Welche der bei der Antikoagulierung verminderten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X für die Gerinnungsverzögerung im einzelnen verantwortlich zu machen sind, kann nicht definitiv entschieden werden. Da unter schwerem Faktor VII-Mangel Lungenembolien beobachtet wurden bei gleichzeitig bestehender hämorrhagischer Diathese, kann Faktor VII kaum allein in Betracht kommen (8).

Bei Mangel an Faktor VIII oder IX wurden so gut wie nie Thrombosen oder Lungenembolien beobachtet, ebenso wenig bei Faktor X, XI, XII - Mangel. Trotzdem sind bei Faktor VIII- und IX-Mangel-Patienten Koronarver-schlüsse möglich, was nicht gedeutet werden konnte (4).

Es verbleibt aber die Tatsache, daß bei Verminderung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X während einer oralen Antikoagulantientherapie thromboembolische Erkrankungen und Komplikationen nicht oder nur äußerst selten auftreten.

Das unterstreicht ausreichend die große Bedeutung, diese faktorenbedingte Hypokoagulabilität konsequent mit verlässlichen Methoden zu überwachen. Die Dringlichkeit dieses Anliegens wird durch folgende Ergebnisse vor Augen geführt. In einer Befragung, die Anschütz 1973 unter 480 Ärzten in der BRD durchführte (9), zeigte sich, daß über 90 % der niedergelassenen Ärzte und 95 % der Klinikchefs täglich mit der Antikoagulantientherapie konfrontiert sind. 62 % der niedergelassenen Ärzte kontrollieren den Quick-Wert im eigenen Labor. Es zeigte sich weiter, daß von 55 %

der Ärzte die Antikoagulantientherapie unzulänglich gehandhabt wurde. So erachtete die Hälfte der Ärzte eine Gerinnungshemmung auf 35 % der Norm noch als zufriedenstellend, fast 40 % betrachten 10 % der Norm als untere Grenze ihres Therapiebereiches.

II. Hormonelle Einflüsse auf die Blutgerinnung

1. Acetylcholin, der Überträgerstoff cholinерger Synapsen des prä- und postganglionären Parasympathikus sowie des präganglionären Sympathikus, bewirkt nach Untersuchungen von Weinland (10) eine Verlängerung der Blutgerinnungszeit. Andere Cholin-derivate, sowie direkte Parasympathomimetika wie Pilocarpin, ebenso indirekte Parasympathomimetika wie die Cholinesterase-Hemmer z.B. Prostigmin haben die gleiche Wirkung. De Takats beschreibt, daß Prostigmin, wenn es zur Behandlung einer postoperativen Darmatonie verwendet wird, in der postoperativen Phase auch die allgemein erhöhte Gerinnungsbereitschaft des Blutes wieder normalisiert - also im Sinne einer Hypokoagulabilität wirksam wird gegen die gefürchtete Thrombosegefahr nach Operationen (11).

Atropin, der parasympatholytische Antagonist des Acetylcholins zeigt auch im Hinblick auf die Gerinnungsbereitschaft gegensätzliches Verhalten und verkürzt die Blutgerinnung, was Tanake bereits 1928 festgestellt hat (12). Es soll darauf hingewiesen werden, daß diese Reaktionen dosisabhängig auch gegenteilig verlaufen können. Auch ist die humorale Ausgangslage von Bedeutung. Während hohe Dosen Atropin die Blutgerinnung nicht mehr beeinflussen, haben hohe Acetylcholindosen eine Hyperkoagulabilität zur Folge. Uhry und Kaufmann verweisen sogar auf die blutungsstillende Wirkung des Acetylcholin (13). Nach einer Injektion folgt auf einen kurzen Gerinnungsabfall eine deutliche Erhöhung der Blutgerinnung. Im gleichen Sinne äußert sich Kaulla (14): Steigerung der Blutgerinnung und Erhöhung des Prothrombinspiegels.

2. Adrenalin, Überträgerstoff des Sympathikus und Erreger von alpha- und beta-Rezeptoren sowie andere Sympathomimetika beschleunigen die Blutgerinnung (15). Auch hier zeigen kleine Dosen diese Wirkung, während hohe Dosen die Blutgerinnung verlängern. Koller erklärt dies damit, daß die Injektion von Adrenalin zu einer Freisetzung von Faktor VIII aus der Milz führt (4). Die Gerinnungsfaktoren werden in den Blutdepots der Milz gespeichert. Deshalb findet man bei Splenektomierten keine Erhöhung des Quick-Wertes nach Adrenalin-Gabe. Außerdem wird die Thrombozytenaggregation gefördert. Beim Gesunden erfolgt unter Streßbedingungen eine rasche Ausschwemmung der Gerinnungsfaktoren, wobei die intravasale Hyperkoagulation gefördert wird. Koronar- und Cerebralthrombosen werden nicht selten in Streßsituationen beobachtet. Bei Patienten ohne Milz ist dies nicht möglich.

Es wird aber auch gegenteiliges berichtet (16): zwei gesunde Versuchspersonen kollabierten bei der Blutentnahme, wobei das entnommene Blut jegliche Gerinnung vermissen ließ. Es ist anzunehmen, daß diese Personen bereits hohe Katecholaminspiegel hatten.

Je nach Höhe des Prothrombinspiegels wirkt die gleiche Adrenalindosis (1 mg sc) gegenteilig auf das Prothrombin: hoher Prothrombinspiegel hat ein Absinken des Prothrombin zur Folge (Hypokoagulabilität), dagegen ein erniedrigter Prothrombinspiegel ein Ansteigen (Hyperkoagulabilität).

3. Blutdruck und Blutgerinnung

Es fällt auf, daß die unterschiedlichen Wirkungen des Acetylcholins und Adrenalins auf die Blutgerinnung mit deren Einfluß auf die Kreislaufverhältnisse gekoppelt sind (17):

niedrige Adrenalin-Dosis: Blutdruckerhöhung

hohe " " : Blutdrucksenkung

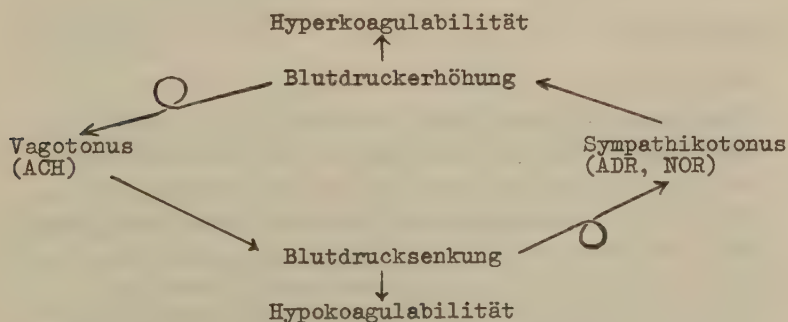
sehr hohe " " : Blutdruckerhöhung (Phäochromocytom)

niedrige Acetylcholin-Dosis: Blutdrucksenkung

hohe " " : Blutdruckerhöhung

Es konnte ferner gezeigt werden (18), daß auch eine Blutdrucksenkung eine Verminderung der Blutgerinnung (Hypokoagulabilität) und umgekehrt eine Blutdruck-erhöhung eine Verstärkung der Blutgerinnung (Hyperkoagulabilität) nach sich zieht. Daraus wird die enge Koppelung der Gerinnungsaktivität mit der neurohumoralen Kreislaufregulation ersichtlich. Durch Druckabfall im Carotis-Sinus werden die Notfallfunktionen in Tätigkeit gesetzt: periphere Vasokonstriktion, Zentralisation, erhöhter Sympathikotonus, Tachycardie, Abnahme des Herzminutenvolumens und schließlich Verkürzung der Gerinnung. Diese Funktionen stellen einen wichtigen Schutzmechanismus des Körpers dar gegen eine mögliche Verblutung. Lasch (19) fand als Ursache der Gerinnungsbeschleunigung eine Erhöhung der Faktoren II,V,VII,VIII,IX. Umgekehrt wird durch Hyperzirkulation (Arbeit, Sport) mit erhöhtem Blutdruck und erhöhtem HMV eine Verzögerung der Gerinnung hervorgerufen, die auf der Verminderung der genannten Faktoren beruht.

Acetylcholin, das von cholinergen Nervenenden freigesetzt wird, führt gegenregulatorisch zur Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark ins Blut. Zur Verminderung des Sympathikotonus wird dann die Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin ins Blut gebremst. Auch Sympatholytika verzögern die Blutgerinnung.



4. ACTH, Corticosteroide

Auffallend häufig findet man Thromboembolien unter Behandlung von Cortison und ACTH (20). NNR-Hyperplasie geht häufig (42%) mit Embolien der Lunge einher (21). Insbesondere bei hoher Dosierung und bei Langzeittherapie mit Cortison-Kristallsuspensionen ist die Bereitschaft zur Blutgerinnung erhöht, womit häufig thromboembolische Komplikationen verknüpft sind. Die gerinnungsfördernde Wirkung der Corticosteroide wird erklärt durch die Steigerung der Synthese von Gerinnungsfaktoren (2). Werden hämorrhagische Diathesen mit ACTH und/oder Cortison behandelt, so kann dies dadurch von Vorteil sein, weil eine Verminderung der Blutungsneigung erzielt wird. Durchschnittlich kommt es dabei häufig (33%) zu einem Anstieg und selten (10%) zu einem Abfall von Prothrombin und Faktor VII. (22)

Selten nur wird von Blutungen bei ACTH-Therapie berichtet. Die Blutungsneigung wird hier auf den Mangel an Vit. C unter dieser Therapie zurückgeführt. Deshalb wird gefordert (23), eine regelmäßige Kontrolle des Rumpel-Leede-Tests durchzuführen.

Da Corticosteroide die Marcumar-Wirkung verstärken, wird von Deutsch empfohlen während einer Cortison-Therapie Marcumar niedriger zu dosieren (24).

5. Östrogene

Durch Östrogene wird die Synthese der Vitamin K abhängigen Gerinnungsfaktoren stimuliert. Dadurch vermögen Östrogene die Wirkung oraler Antikoagulantien zu hemmen, wobei nur klar ist, daß deren Resorption, Metabolisierung oder Elimination nicht beeinflusst wird(2). Östrogene vermindern die Neigung zu Blutungen aus kleinen Gefäßen, die durch verschiedene Ursachen hervorgerufen sein kann, wahrscheinlich durch einen direkten Einfluß auf die Mucopolysaccharide im perivaskulären Bindegewebe.

Bei erhöhter Neigung zu Kapillarblutungen hat man mit östrogenen Stoffen auffallend gute therapeutische Resultate erzielt. Für diesen Zweck wird ein wasserlöslicher Östriol-Bernsteinsäure-Ester (Orgastypin^R) verwandt (25).

Die stimulierende Wirkung der Östrogene auf die Gerinnungsfaktoren hat durch die weltweite Anwendung der Östrogene in der oralen Kontrazeption Bedeutung erlangt. Die Food and Drug Administration stellt 1970 fest (26), daß orale Kontrazeptiva das Risiko erhöhen an thromboembolischen Komplikationen zu erkranken. Ferner, daß Östrogene per se das Thromboembolierisiko erhöhen und dieses mit höherer Östrogendosis zunimmt. Bei Kontrazeptionspräparaten mit einem Östrogengehalt von 100 µg liegt das Risiko um 25 % höher als mit 50 µg. Es besteht kein Unterschied zwischen Äthinyl-östradiol oder Mestranol als Östrogenkomponente (27).

Eine Langzeitstudie in England an 46 000 Frauen ergab folgende Letalitätswahrscheinlichkeiten pro 100.000 Frauen (Inman und Vessey, 28):

für Lungenembolie	Alter 20-34 J.	35-44 J.
mit Ovulationshemmer	1,3	3,4
ohne "	0,2	0,5
für Komplikationen bei Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett	22,8	57,6

Nach dieser Studie ist die gesamte Erwartungsletalität an Lungenembolie für gesunde Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen ca. 8 mal höher als bei gesunden Frauen, die antikonzeptionelle Steroide nicht einnehmen und nicht schwanger werden.

Nach einer anderen Untersuchung von Vessey und Doll (29) ist die Morbidität an venösen Thromboembolien bei Frauen, die Ovulationshemmer einnehmen etwa 9 mal höher als bei Frauen derselben Altersgruppe außerhalb der

Gravidität, die keine Ovulationshemmer einnehmen. Absolut gesehen ist jedoch die Erwartungsletalität durch Einnahme der Pille gering. Das Risiko einer tödlichen Komplikation verursacht durch Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett ist dagegen um das 15 fache größer.

Eine Hyperkoagulabilität kann durch Bestimmung der Gerinnungsfaktoren und anhand von Thrombozyten-funktionsprüfungen nachgewiesen werden. Dagegen gibt es keine Labormethoden, um das Entstehen einer Thrombose zu erkennen. Eine Neigung zu thromboembolischen Erkrankungen bildet sich erst dann aus, wenn zu der plasmatischen Hyperkoagulabilität noch Strömungsverlangsamung und Gefäßwandveränderungen kommen.

In vielen Untersuchungen wurde versucht, im Blut von Frauen, die antikonzeptionelle Hormonpräparate benutzen, Abweichungen in der Konzentration von Gerinnungsfaktoren nachzuweisen (26 a). Die Ergebnisse sind nicht einheitlich. Übereinstimmung besteht nur darin, daß die Aktivität von Faktor I, II und X zunimmt (27). Eine Zunahme von Faktor VII wird einer mangelhaften Bestimmung zugeschrieben (27).

Auch bei der Östrogentherapie des Prostatakarzinoms ist das Thromboserisiko erhöht (30). Ferner wird berichtet, daß thromboembolische Komplikationen im Wochenbett vermehrt auftreten, wenn mit östrogenwirksamen Präparaten abgestellt wird (31).

Im normalen biphasischen Zyklus der Frau unterliegen die Gerinnungsfaktoren II, V, VII, IX keinen nennenswerten Schwankungen, lediglich Faktor X zeigt vom Beginn der Proliferationsphase ab einen kontinuierlichen geringfügigen Abfall (32). Der Anstieg der Faktoren I, II, VII, VIII, IX, X während der Schwangerschaft beginnt im allgemeinen im 2. Drittel ansteigend bis zu einem Maximum bei der Geburt (33). Nach Placentaulösung kommt es zu einem Absinken und am 1. Tag post partum wird das normale Niveau wieder erreicht (34).

6. Testosteron, Androsteron

Allgemein sind gegensinnige Effekte auf die Blutgerinnung zwischen männlichen und weiblichen Sexualhormonen bekannt (2). Testosteron hat offenbar keinen Einfluß auf die Hämostase. An Einzelfällen wird von einer geringen Verstärkung der Antikoagulantienwirkung berichtet.

Bei Androsteron wird eine Hypokoagulabilität erwähnt, erklärbar wahrscheinlich durch den gleichzeitigen cholesterinsenkenden Effekt.

Auch anabole Steroide verlängern die Blutgerinnung. Eine Dosis von 10 mg/d während 10 Tagen erhöht die Ansprechbarkeit auf Antikoagulantien. Das ist der Fall bei allen 17-alkylierten Steroiden z.B. Durabolin O oder Dianabol (25).

7. Insulin, Glucagon

Insulininjektionen führen zur Verlängerung der Gerinnungszeit (3). Ein Diabetiker bedarf für eine gleiche Gerinnungsverzögerung einer größeren Insulinmenge als ein Gesunder. Das wird als Hinweis dafür angesehen, daß beim Diabetiker das vago-insuläre, cholinerge System zugunsten einer sympathikotonen adrenergen Stoffwechsel- und Kreislaufsituation gehemmt ist.

Insulinmangel mit begleitender Hyperkoagulabilität erklärt gut die erhöhte Disposition des Diabetikers zu Thrombosen, die im wesentlichen jedoch durch die Mikro- und Makroangiopathie der Gefäße verursacht wird.

Durch Glucagon wird die Synthese der Gerinnungsfaktoren gehemmt, ebenso wie durch Marcumar (2). Beide Substanzen potenzieren sich damit in ihrem Einfluß auf die Verzögerung der Gerinnung.

8. Schilddrüsenhormone

Bei den Schilddrüsenhormonen handelt es sich im wesentlichen um Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3). Bei Hypothyreose (Myxödem) wird klinisch eine deutlich gesteigerte Gerinnungsfähigkeit beobachtet, bei Hyperthyreose eine Herabsetzung der Gerinnungsfähigkeit (35). Dies wird begründet mit der Metabolisierung der Gerinnungsfaktoren unter dem Einfluß von T_4 . So ist der Abbau der Faktoren in der Hypothyreose verzögert und in der Hyperthyreose beschleunigt, entsprechend verlängert oder verkürzt sich ihre Halbwertszeit.

Nicht verändert werden dagegen durch T_4 die Konzentration der Cumarine im Plasma sowie deren Halbwertszeit. Neben diesem direkten Einfluß auf die Gerinnungsfaktoren wirkt Thyroxin synergistisch mit den Cumarinderivaten durch gleiche Rezeptorenaffinität (2) im Sinne einer Verstärkung der Antikoagulantienwirkung:

Hypothyreose $\longrightarrow$ Hyperkoagulabilität

Hyperthyreose $\longrightarrow$ Hypokoagulabilität

Bei Hypothyreose wäre allein durch den erhöhten Cholesterinspiegel zunächst eine Verkürzung der Blutgerinnung zu erwarten. Bei der Substitution der Schilddrüsenhormone wird der erhöhte Cholesterinspiegel sinken. Dabei wird die Blutgerinnung im Sinne einer Hypokoagulabilität verändert, bez. der Antikoagulantieneffekt verstärkt (36).

Eine zeitliche Abhängigkeit der Gerinnungsparameter fand Tromp anhand der Bestimmung von Blutsenkung, Fibrinogengehalt und Thromboplastinzeit (37). Demnach sind die Koagulationszeiten des Blutes kürzer in der kalten Jahreszeit. Ebenso finden sich kürzere Zeiten, je höher die Senkung bei Gesunden ist. Für die Ermittlung von Tagesschwankungen erwies sich die Thromboplastinzeit-Bestimmung als zu unempfindlich (38). Geringe Tagesschwankungen dürften sich aber allein schon

ergeben aus dem Zusammenhang mit dem Tag-Nacht-Rhythmus des Cortisolspiegels. Mit dem Ansteigen während der Nachtstunden dürfte eine geringe Verstärkung der Blutgerinnung anzunehmen sein.

9. Es ergibt sich somit folgende Zusammenfassung:

Hyperkoagulabilität

Hypozirkulation
bis Stase

Blutdruckerhöhung

Adrenalin
(Sympathikotonus, Streß)
Parasympatholytika
Atropin

Corticosteroide, -ACTH

Östrogene
orale Kontrazeptiva

Insulin-Mangel
Diabetes mellitus

Hypothyreose

Hypokoagulabilität

Hyperzirkulation

Blutdrucksenkung

Acetylcholin
(Vagotonus, Schlaf)
Parasympathomimetika
Cholinesterase-Hemmer

Androsteron
Anabolika

Insulin-Injektion
Glucagon

Hyperthyreose

Die komplexe hormonelle Situation macht erklärlich, daß trotz guter Einstellung der Gerinnungsfähigkeit durch Antikoagulantien die Gerinnungswerte physiologischen Schwankungen unterliegen können. Umsomehr ist deshalb zu fordern, daß bei der Bestimmung von Gerinnungswerten speziell der Thromboplastinzeit alle technischen Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um so von Seiten der Methode möglichst alle Unsicherheitsfaktoren auszuschalten.

III. Indikationen für die Bestimmung der Thromboplastinzeit

Die Bestimmung der Thromboplastinzeit (in der Klinik meist als Quick-Wert bezeichnet) geschieht aus mehrfacher Indikation. Auf der Quick-Wert-Skala sind zwischen 10 und 100 Norm % folgende drei Bereiche von Interesse:

1. Der diagnostische Bereich

zwischen 80 und 100 Norm % dient der Beurteilung einer normalen Leberfunktion, genauer der Syntheseleistung von Gerinnungsfaktoren in der Leberzelle. Bereits leichte Schäden im Leberparenchym, sei es degenerativ oder durch Stauung der Gallenwege, aber auch Mangel an Vitamin K₁ durch verminderte Bildung im Darmbereich oder Resorptionsstörung, haben ein Absinken der Gerinnungsfaktoren und damit einen Abfall des Quick-Wertes zur Folge. An die feine differentialdiagnostische Möglichkeit des Koller-Testes nach Vitamin K₁-Gabe sei erinnert (39). Die Beurteilung der Leberfunktion unter Einbeziehung des Quick-Wertes gehört heute zum Standardprogramm einer internistischen Durchuntersuchung, andererseits ist der Quick-Wert fester Bestandteil des Gerinnungsstatus.

2. Der Bereich um 50 Norm%

Es mag Ärzte geben, die Wert darauf legen, daß ihre Patienten vor chirurgischen Eingriffen, auch Laparoskopien oder Biopsien einen Quick-Wert von 50 Norm % nicht unterschreiten. Zusammen mit anderen Gerinnungsparametern des Gerinnungsstatus (PTT und Thrombozytenzahl) ist wohl eine weitgehende Sicherheit vor über- raschenden Blutungen aufgrund von Gerinnungsstörungen für den Operateur und für den Patienten gegeben. Sollen unter dieser Forderung mit Cumarinen antikoagulierte Patienten einem chirurgischen Eingriff zugeführt werden, so wird üblicherweise durch frühzeitige Gabe von Vit. K₁ der Quick-Wert angehoben. Bei lebergeschädigten Patienten wird zusätzliche Faktorensubstitution z.B. mit PPSB-Plasma +)

+) PPSB: Prothrombin (II)
Proconvertin (VII)
Stuart-Prower-Faktor (X)
B-Hämophilie-Faktor (IX)

erforderlich sein, um den geforderten Quick-Wert zu erreichen und über eine kürzere Zeit zu halten.

Diese vordergründige Sicherheit kann bei einem antikoagulierten Patienten jedoch keineswegs gut geheißen werden wegen des erhöhten Thromboserisikos, dem diese Patienten dann ausgeliefert sind. Im Gegensatz zu dem genannten Vorgehen soll herausgestellt werden, daß heute sogar präoperativ von der Antikoagulierung gerne Gebrauch gemacht wird (40), denn viele postoperativen thromboembolischen Komplikationen haben ihren Ursprung schon während oder kurz nach dem Eingriff. Oft folgen dann tödliche postoperative Embolien.

Ein Quick-Wert von 15 bis 25 Norm% ist heute kein Hinderungsgrund für einen operativen Eingriff (41). Auf jeden Fall muß aber der Operateur davon wissen, um bei Zwischenfällen gezielt und rasch handeln zu können. Das gilt auch für Zahnextraktionen (42). Nur 2 % der Patienten, die bereits präoperativ oral antikoaguliert wurden, entwickelten eine postoperative Thrombose, dagegen 30 %, wenn die Antikoagulierung erst postoperativ begonnen wurde. Beide Gruppen zeigten keinen Unterschied bezüglich des Blutverlustes (43).

Bei der Abwägung wird man vom Standpunkt des Patienten aus eine größere Blutungsneigung mit einem eventuellen Blutverlust eher in Kauf nehmen, als die viel höhere Wahrscheinlichkeit eines Thromboembolierезидivs nach Abbrechen einer Antikoagulantientherapie. Der Standpunkt des den Eingriff vornehmenden Arztes wird jedoch begreiflicherweise mehr dazu tendieren, eine Blutung oder Nachblutung auf jeden Fall zu vermeiden. Damit sei nur auf die Problematik hingewiesen, zwischen beiden Risiken abzuwägen.

3. Der therapeutische Bereich

zwischen 15 und 25 Norm % ist von größter Wichtigkeit bei der Überwachung der Antikoagulantien-Therapie mit Cumarin-Derivaten. Über eine Hemmung von Vitamin K wird die Synthese der Faktoren II, VII, IX, X in der Leber vermindert, wodurch es zu einem Absinken dieser Faktoren im Blut kommt. Diese Faktoren, jedoch nicht Faktor IX werden in der Thromboplastinzeit nach Quick erfaßt. Die Einstellung eines Patienten mit oralen Antikoagulantien wird heute zumeist mit langwirksamen Cumarinen wie Marcumar^R vorgenommen. Es kann nicht oft genug wiederholt werden, daß es sehr darauf ankommt, den therapeutischen Bereich zwischen 15 und 25 Norm % durch sorgfältige Dosierung nicht nur zu erreichen (9), sondern auch innerhalb dieser Schwankungsbreite über lange Zeit hinweg durch dauernde Kontrolle zuverlässig einzuhalten und ihn andererseits auch nicht zu unterschreiten. Denn mit einer unzureichenden Dosierung wird der Zweck der Antikoagulierung, nämlich das Fortschreiten einer Thrombosierung zu vermeiden bez. die Prophylaxe davor nicht nur nicht erreicht, sondern sogar begünstigt. Die Gefahren einer wirkungslosen Antikoagulantientherapie sind weit größer als die einer Blutung (44).

Mit einer Überdosierung wird die Gefahr einer Blutung an allen nur denkbaren Stellen des Körpers heraufbeschworen. Da solche Blutungen oft nicht sogleich erkannt werden und dann sogar irreparable Schäden entstehen können (45), ist die ärztliche Verantwortung einerseits für die gewissenhafte Einstellung und andererseits für die Kontrolle des Quick-Werts beim antikoagulierten Patienten sehr groß.

Die Wichtigkeit, den heute allgemein zwischen 15 und 25 Norm% anerkannten therapeutischen Bereich einzuhalten, wird auch unterstrichen durch die Statistik der Blutungszwischenfälle (46):

alle Blutungen zwischen 21 und 30 Norm % waren organisch bedingt: Karzinome, Ulcera, Nieren- und Blasensteine, chirurgische Eingriffe

zwischen 15 und 21 Norm % war eine Hämaturie zu 50 % organbedingt, zur anderen Hälfte durch Antikoagulantien. Magen-Darm-Blutungen waren immer organischen Ursprunges.

Unter 15 Norm % waren alle Blutungen durch Antikoagulantien-Überdosierung verursacht.

Bei Blutungen im therapeutischen Bereich ist jedoch nicht immer den Antikoagulantien die Schuld zu geben. Wird die Thromboplastinzeit mit unempfindlichen und deshalb untauglichen Thromboplastinpräparaten ermittelt, so ist verständlich, daß gefährlich niedrige Konzentrationen einzelner Gerinnungsfaktoren als Ursache einer Blutung einfach nicht erfaßt werden. Ein so fälschlich höher gemessener Quick-Wert liegt dann zwar im therapeutischen Bereich, macht jedoch auf die Blutungsgefahr nicht aufmerksam, sondern überrascht den nichtsahnenden Therapeuten mit einer Blutung.

IV. Vitamin K

Die indirekten (oralen) Antikoagulantien wie Marcumar^R hemmen die Wirkung von Vitamin K, das zur Synthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X notwendig ist. So kommt es ebenso wie bei Vitamin-Mangel-Erkrankungen zu einem Abfall der genannten Faktoren. Vitamin K₁ (Konakion^R) gilt deshalb als Antagonist für die oralen Antikoagulantien. Der Wirkungsmechanismus ist im einzelnen unklar. Da durch die oralen Antikoagulantien die Synthese der Gerinnungsfaktoren negativ beeinflusst wird, durch Vitamin K jedoch im positiven Sinne, kann in beiden Fällen eine Sofortwirkung nicht erwartet werden.

Ist der Quick-Wert unter 10 Norm % abgefallen, ohne daß eine Blutung besteht, genügt 2 bis 4 Tage langes Absetzen des Antikoagulans.

Leichte Blutungen (Nase, Gingiva) durch zu niedrigen Quick-Wert werden bei Fortbestehen der Marcumar-Dosierung behandelt durch Gabe von 5 - 10 mg Konakion^R oral oder i.m. - Latenzzeit: 6 - 12 Std.

Stärkere Blutungen erfordern die Absetzung von Marcumar^R und die langsame i.v.-Gabe von 10 - 20 mg Konakion^R, mehr nützt nichts. Bei der i.v.-Gabe von Konakion^R besteht die Gefahr eines anaphylaktischen Schocks vermutlich durch die beigefügten Emulgatoren des nicht wasserlöslichen Präparats. Nur in bedrohlichen Fällen, wenn der Quick-Wert sich innerhalb von drei Stunden daraufhin nicht normalisiert hat, wird eine sofort-wirksame Substitution von Gerinnungsfaktoren mit einem Faktorenkonzentrat z.B. PPSB notwendig sein.

Wegen der Gefahr einer Hämatom-Entstehung dürfen nur anfangs Konakion-Injektionen i.m. gegeben werden. Sehr von Nachteil ist, daß nach Konakion-Gabe der Quick-Wert oft unkontrollierbar in die Höhe schnellt. Es besteht dann eine erhöhte Thrombose-Bereitschaft. Die nachfolgende Re-Antikoagulierung ist dann erschwert. Daß bei der Marcumar-Überdosierung der Quick-Wert auch durch vermehrte Ausscheidung der Cumarine mit Hilfe von Diuretika wieder normalisiert werden kann, wird von Vinazzer (47) berichtet.

Als für die oralen Antikoagulantien noch kein spezifischer Antagonist bekannt war, war es aus Sicherheitsgründen sinnvoll mit kurzwirksamen Präparaten zu therapieren, um bei eventuellen Komplikationen eine möglichst rasche Normalisierung der Gerinnungsverhältnisse zu erzielen.

Seit jedoch Konakion^R als Antagonist für alle Cumarin-Derivate zur Verfügung steht, haben Sintrom^R und Tromexan^R keinen Vorteil mehr. Heute wird hauptsächlich das langwirksame Marcumar^R verwendet.

Das hat folgende Vorteile:

gleichbleibende Gerinnungswerte ohne große Schwankungen, leichtere Einstellung des Patienten auf konstante Werte, Quick-Wert-Kontrollen nur alle 2 - 4 Wochen notwendig.

Daten für die orale Antikoagulantien-Therapie

nach J.Jaenecke (48) und Angaben der Hersteller

Präparatname	Marcumar ^R	Sintrom ^R	Tromexan ^R
internat.			
Bezeichnung:	Phenprocoumon	Acenocoumarin	Äthylbiscoumacetat
Hersteller:	Roche	Geigy	Geigy
Wirksamkeit:	lang	mittel	kurz
Wirkungsoptimum			
oral nach:	36-48 Std.	48-72 Std.	12-36 Std.
i.v. nach:	24-36 "	-	-
Normalisierung			
nach Absetzen:	7-14 Tage	3-5 Tage	2-3 Tage
1 Tabl. enth.:	3 mg	4 mg	300 mg
Anfangsdosis			
1.Tag:	18-21 mg	16-28 mg	1200-1800 mg
2.Tag:	9-12 mg	8-24 mg	600-900 mg
Erhaltungsdosis:	0,5-1,5 Tabl/d 1,5-4,5 mg/d	0,25-1,5 T/d 1-6 mg/d	1-2 Tabl./d 300-600 mg/d

V. Vergleich von Thromboplastin-Präparaten

Thromboplastinzeiten, die mit Reagenzien verschiedener Hersteller erhalten wurden, können nicht ohne weiteres miteinander verglichen werden. Die Notwendigkeit des Vergleichs ergibt sich für jeden antikoagulierten Patienten, wenn er nach Klinikentlassung zur Überwachung in die Hände eines anderen Arztes oder Labors überwiesen wird, von Reisen ganz abgesehen.

Hier interessierte eine Gegenüberstellung eines erst auf den Markt gekommenen Calcium-Thromboplastins (Boehringer Mannheim) mit einem bislang verwendeten Thromboplastin (Asid). Vorausgehende Vergleichsdarstellungen hatten dazu noch nicht Stellung genommen (49).

1. Handelspräparate

Der Vergleich von Quick-Werten bringt vielfältige Schwierigkeiten mit sich. Da es bislang auf dem Kontinent noch nicht möglich ist, ein standardisiertes Thromboplastin mit gleichbleibender Aktivität kommerziell zu erhalten, werden von den Herstellern nach Herkunft, Haltbarkeit, Präparation usw. die unterschiedlichsten Thromboplastin-Präparate angeboten, meist mit nur unzureichenden Angaben:

Asid: lyophilisiertes Thromboplastin-Calcium aus Placenta, nicht standardisierte Chargen.

Behring: ebenso, vermutlich gemeinsame Herstellung.

Boehringer: lyophilisiertes Calcium-Thromboplastin aus Affenhirn, strenge Standardisierung von Charge zu Charge, auch geöffnet länger haltbar. Enthält einen Heparin-Inhibitor.

Hepato-Quick: Affenhirn-Thromboplastin und BaSO_4 -adsorbiertes Plasma, besonders empfindlich gegenüber II, VII, X. Enthält I und V in optimaler Konzentration.

Dade: flüssiges Thromboplastin aus Kaninchenhirn, aktiviert, für Oxalatblut, frei von Faktor V und VII.

Geigy: Thrombokinas-Tabletten mit Calciumchlorid, aus Schaflungengewebe, für 20%iges Citratblut.

Gödecke: Simplastin^R, lyophilisiertes Calcium-Thromboplastin-Gemisch aus Hirn und Lunge vom Kaninchen, konstante Partikelgröße und -zahl.

Hyland: ebenso, nur für Oxalatblut.

Roche: gebrauchsfertiges Kaninchenhirn-Thromboplastin ohne Calciumchlorid, kurze Haltbarkeit, chargenunterschiedlich, stabilisiert mit Gelatine und Phenol.

Während früher nur gebrauchsfertige Thromboplastine erhältlich waren, die kühl gelagert werden mußten, ist durch die Einführung der lyophilisierten Präparate eine etwa 4-fach längere Haltbarkeit (2Jahre) ohne Aktivitätsänderung gewährleistet. Fertigpräparate, die Calciumchlorid bereits enthalten und nur mit aq. bidest. aufgelöst werden müssen, sind im Routinebetrieb vorzuziehen, weil Fehler durch Zugabe von Calciumchlorid-Lösung vermieden werden. Zu beachten ist (die Hersteller verweisen

nicht immer darauf), daß lyophilisierte Calcium-Thromboplastine nach dem Auflösen etwa 5 Min. bei 37° inkubiert werden müssen, um eine vollausgebildete Faktorenaktivität zu erzielen.

2. Meßtechnik

Weiters sind unterschiedliche Meßtechniken in Gebrauch. Noch vor wenigen Jahren war die manuelle Methode mit dem Platindraht-Häkchen im durchsichtigen Wasserbad allgemein üblich. Nunmehr haben sich, bedingt durch steigende Probenzahl, halbautomatische Geräte durchgesetzt. Diese messen den Endpunkt der Gerinnungszeit über die Leitfähigkeit. Start und Stop erfolgen automatisch z.B. beim BBL-Fibrometer, Clot-Timer und beim neuen Schnitger-Gross-Gerät.

Mit Nachteilen behaftet sind Geräte, die den Gerinnungszeitpunkt über die Änderung der optischen Dichte ermitteln. Sie versagen bei lipämischen Seren und bei niedrigen Fibrinogen-Konzentrationen.

3. Faktoren-Empfindlichkeit

Es bestehen ganz wesentliche Unterschiede in den Eigenschaften des Thromboplastins je nach Ausgangsmaterial. Über die Empfindlichkeit der einzelnen Präparate gegenüber den Faktoren II, V, VII, X, die in ihrer Gesamtheit in der Thromboplastinzeit nach Quick erfaßt werden, sagen die Firmenprospekte nur wenig oder unzureichendes aus.

Bei Simplastin^R beispielsweise ist vermerkt:
"sowohl gegen Faktor VII, als auch gegen Faktor X empfindlich".
Vom Hersteller war zu erfahren, daß dieses Präparat noch sicher anzeigt:

ca. 80 % an Faktor V
ca. 70 % an Faktor VII
und nur ca. 50 % an Faktor X.

Wie noch ausgeführt werden wird, ist dieses Präparat auf Faktor X so gut wie unempfindlich und nur sehr mäßig empfindlich auf Faktor VII, was auch von Owren (50) festgestellt wird.

Über die Folgen der Überwachung einer Antikoagulantien-Therapie mit einem derartigen Thromboplastin-Präparat berichtet Gehrman (51): spontane Blutungen ins ZNS, obwohl der Quick-Wert im optimalen Bereich zwischen 15 und 25 Norm % oder darüber gelegen hatte. Er führt das darauf zurück, daß eine Faktor X-unsensible Thrombokinase benutzt wurde, sodaß trotz des optimalen Quick-Wertes die Faktor X-Konzentration unter 10 % abgesunken war.

Es ist bekannt, daß Thromboplastin aus Hirngewebe bevorzugt empfindlich ist für Schwankungen der Faktoren VII und X, während solches aus Placenta oder Lungengewebe eher Faktor X empfindlich und für Faktor VII fast unempfindlich ist.

Hirnthromboplastin kann nämlich durch Auswaschen in guter Reinheit hergestellt werden, was bei Placenta oder Lunge nicht möglich ist, weil nicht alle Serum-Bestandteile entfernt werden können.

Thrombokinase Geigy aus Schaflunge registriert deshalb Änderungen von Faktor II und X sehr empfindlich, von Faktor VII wenig und von V gar nicht (52).

4. Erfassung von Einzelfaktoren

Die Empfindlichkeit eines Thromboplastins auf die Einzelfaktoren besonders auf VII und X ist deshalb so wichtig, weil deren Plasma-Konzentrationen durch Antikoagulantien am stärksten verringert werden (Abb. 1). Zu Beginn der Cumarin-Behandlung wird entsprechend der kurzen biologischen Halbwertszeit Faktor VII sehr rasch gesenkt, langsamer Faktor X, noch langsamer II und IX. Aktivitätsmäßig nimmt Faktor VII am stärksten ab, am wenigsten IX, V dagegen überhaupt nicht (3, 48).

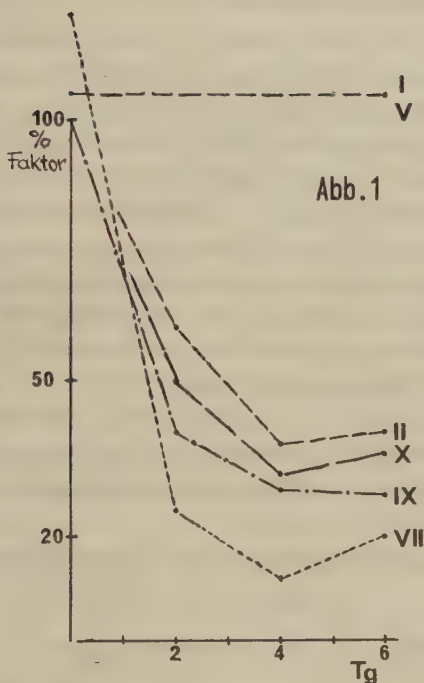


Abb.1

Faktorenabfall nach
Antikoagulierung mit
Marcumar

Die Folge ist: mit einem Hirnthromboplastin wird zu Beginn der Cumarin-Behandlung am 1. und 2.Tag ein tieferer Quick-Wert gemessen als mit einem Lungen- oder Placenta-Thromboplastin. Der anfangs tiefer gemessene Quick-Wert darf aber noch nicht als sofortiger Thromboseschutz gewertet werden, denn dazu ist ein Absinken aller Faktoren: II, VII, IX, X erforderlich.

Bei Messung mit einem Faktor VII-unempfindlichen Thromboplastin aus Lunge oder Placenta muß beachtet werden, daß der Thromboseschutz erst nach etwa 10 Tagen eintreten wird etwa gleichzeitig mit dem Absinken des Quick-Wertes. Der anfangs zu hoch gemessene Quick-Wert

verleitet im frühen Stadium leicht zu einer Überdosierung.

Die Einzelfaktoren-Bestimmung geschieht über den Quick-Wert als Meßgröße. Mit einem gepoolten Normalplasma, das mit Veronal-Acetat-Puffer 1:10 verdünnt ist und einem Mangelplasma, das von den Faktoren den zu bestimmenden nicht enthält, wird eine Verdünnungsreihe angesetzt: 100 - 0 % Normalplasma, 0 - 100 % Mangelplasma.

Schwierig zu beschaffen sind Plasmen von Patienten mit Einzelfaktorenmangel. An Aluminium-Hydroxid adsorbiertes Plasma ist frei von Faktor II, VII, IX, X. Gealtertes Serum enthält die Faktoren VII, IX, X, XI, XII. Mit dem zu prüfenden Thromboplastin wird wie üblich der Quick-Wert bestimmt. Für die Empfindlichkeit der Thromboplastine von Asid, Boehringer und Goedecke auf die Faktoren V, VII, X ergeben sich die folgenden Darstellungen:

Einzelfaktoren-Empfindlichkeit der Thromboplastin-Präparate

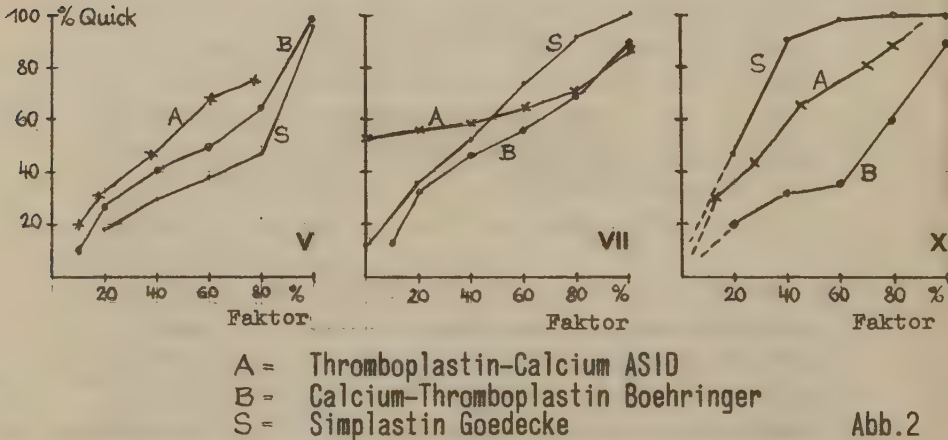


Abb.2

VI. Methodische Einzelheiten der Thromboplastinzeit- Bestimmung

Unter den mannigfachen Einzelheiten bei der Methode zur Bestimmung der Thromboplastinzeit seien einige herausgegriffen, auf die in den Vorschriften der Hersteller nicht oder zu wenig aufmerksam gemacht wird. Trotz der Einfachheit der Methode sind dabei eine große Zahl von Einzelparametern zu berücksichtigen, um einen verlässlichen, aussagefähigen Wert zu erhalten. Wie bei kaum einem Medikament kann dessen Wirkung unter Beachtung gewisser Voraussetzungen so leicht und exakt gemessen werden wie bei Marcumar oder den anderen oralen Antikoagulantien.

Ein Quick-Wert eines Patienten von beispielsweise 25 Norm % sagt aus, daß dessen Plasma ebenso verzögert gerinnt, wie ein auf 25 % verdünntes Normalplasma.

Der Normbereich liegt zwischen 70 und 110, bei Neugeborenen zwischen 20 und 40 Norm %.

Von entscheidender Bedeutung für die erhaltenen Quick-Werte ist

1. die Standardkurve

aus der die Patientenwerte abgelesen werden.

In der Praxis wird oft die vom Hersteller dem Thromboplastinpräparat beigegebene Kurve ohne Nachprüfung übernommen. Ja gerade mitgelieferte Ablesekurven oder Ablesescheiben veranlassen viele Ärzte sich für solche Präparate zu entscheiden.

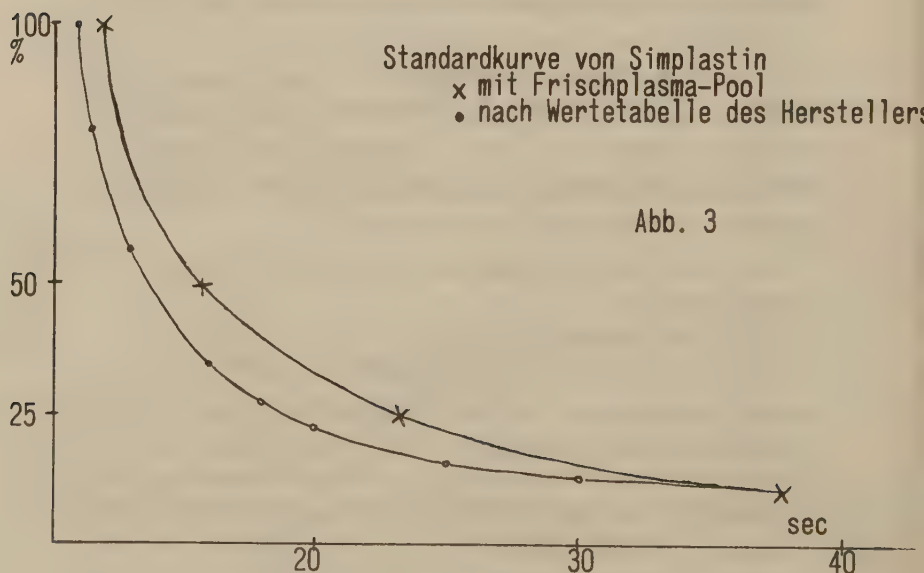
Seltener wird ein käufliches, lyophilisiertes und damit längere Zeit zuverlässig haltbares Standardplasma bei der Erstellung einer Standardkurve zugrunde gelegt. Lyophilisierte Standardplasmen werden heute von den Herstellern der Thromboplastinpräparate mit angeboten.

Meist nur in der Klinik anwendbar ist das klassische Verfahren sich aus mindestens fünf gesunden, besonders lebergesunden männlichen, jungen Probanden einen Frischplasma-Pool zu erstellen und diesen bei der

Ermittlung einer Standardkurve zugrunde zu legen.

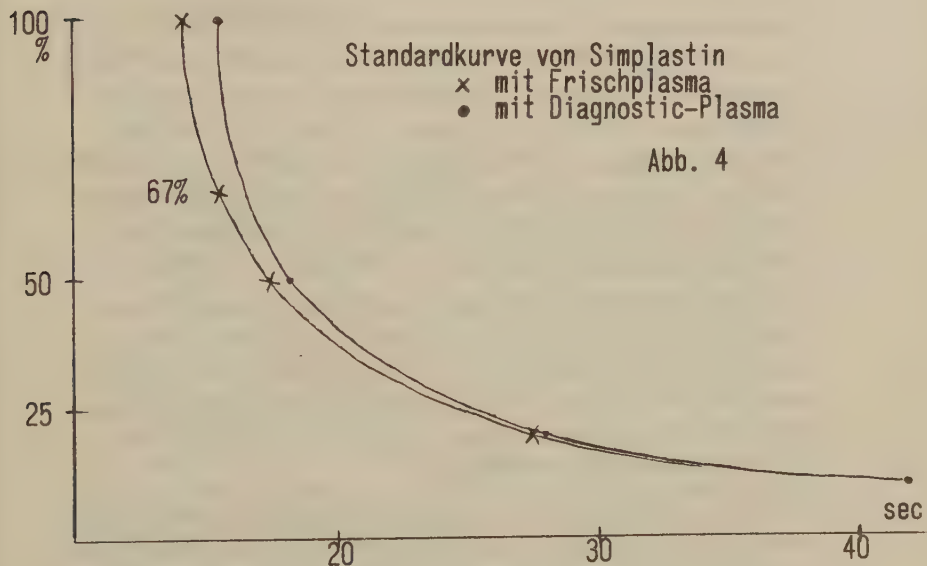
Das erste Vorgehen ist unzulässig, weil es die apparativen und methodischen Faktoren unbeachtet läßt. Die Mitbestimmung einzelner Normalplasmen von Gesunden als Kontrollwerte kann wegen der Probandenstreuung nicht empfohlen werden.

Die gravierenden Unterschiede zwischen einer eigenen mit einem Frischplasma-Pool ermittelten Standardkurve und den vom Hersteller angegebenen Werten anhand einer Wertetabelle zeigt die folgende Abbildung (Abb.3):



Das zweite Vorgehen ist schon besser, weil dann wenigstens Apparat und Methodik berücksichtigt werden. Leider gibt es jedoch kein Standardplasma, das alle Gerinnungsfaktoren zu 100 % enthält. Außerdem haben käufliche sog. Standardplasmen je nach ihren Herstellungsbedingungen zu große Schwankungsbreiten.

Über die Unterschiede in den Standardkurven, die für Frischplasma und für Standardplasma (Diagnostic-Plasma) mit Simplastin ermittelt wurden, berichtet Schroeder (53). Nach seinen Ergebnissen differiert die Frischplasma-Standardkurve mit der des Standardplasmas bei 100 Norm % um 1,4 sec. Eine gemessene Thromboplastinzeit von 15,7 sec. würde nach der Kurve für das Standardplasma 100 Norm % ergeben, jedoch nur 67 Norm % nach der Kurve für das Frischplasma. Eine beachtliche Differenz von 33 Norm % ! (Abb. 4):



Beide Eichkurven laufen jedoch im therapeutischen Bereich fast zusammen. Bei 25 Norm % beträgt die Differenz nur noch 1 Norm %.

Die dritte Möglichkeit bietet den besten Kompromiß. Ihr ist nach Ansicht der Gerinnungs-Fachleute auf jeden Fall der Vorzug zu geben.

Gepooltes Frischplasma liefert einen recht stabilen 100 %-Ausgangswert. Eventuelle Schwankungen einzelner Gerinnungsfaktoren bei den jeweiligen Probanden werden so noch am besten geglättet und man erhält auf diese Weise ein Plasma mit der maximal möglichen Konzentration der Gerinnungsfaktoren.

Ehe die Einzelplasmen der Probanden zu gleichen Teilen in einem Plasmapool vereinigt werden, muß man jedes Plasma gesondert messen und gegebenenfalls Plasmen, die eine längere Gerinnungszeit aufweisen als der Durchschnitt eliminieren.

Die Begründung für dieses heute übliche Vorgehen liefert eine Arbeit von Holzknacht (38). Dort wurden die Einzelplasmen von 5 Normalpersonen in drei Serien bestimmt: Schwankungen 12,0 - 18,7 sec. Die Werte aus dem gepoolten Plasma zeigten jedoch nur geringe Unterschiede: 16,8 - 17,8 sec. Ebenso findet Ellerbrock (55) einen deutlich kürzeren Streubereich bei Verwendung von gepooltem Plasma im Vergleich zu den Einzelplasmen.

Mit dem frischen Poolplasma als Normalplasma und dem gewählten Thromboplastinpräparat erhält man durch eigene Mehrfachmessung eine verlässliche Zeit für den entscheidenden 100%-Ausgangswert der Standardkurve. Für die statistische Auswertung sollten mindestens 20 Einzelmessungen vorliegen.

Nach dem Vorschlag von Quick 1935 wird die ermittelte Gerinnungszeit von zu untersuchenden Patientenplasmen mit der von Normalplasma verglichen. Im anglo-amerikanischen Raum geschieht dieser Vergleich rechnerisch mit der dimensionslosen Größe der Prothrombin-Ratio (Quick-Zeit-Quotient):

$$\frac{\text{Zeit des Patientenplasmas}}{\text{Zeit des Normalplasmas}}$$

Im europäischen Raum bevorzugt man die Ablesung an Standardkurven, die aus Normalplasmen erstellt wurden, deren Ausgangswert nach obigem Verfahren zu 100 Norm % festgesetzt wird.

Das Normalplasma wird mit einem Verdünnungsmedium in einer fallenden Reihe verdünnt, meist auf 75, 50, 25 und 10 %. Von jeder verdünnten Probe mit einem somit bekannten Prozentgehalt an Normalplasma wird die Gerinnungszeit in sec. bestimmt.

Beide Werte: %-Gehalt und sec. werden in ein Koordinatensystem eingezeichnet (Ordinate: %, Abszisse: sec.) und ergeben die Standardkurve (Ablesekurve). Für jeden gemessenen Sekundenwert eines Patientenplasmas kann daran der zugehörige %-Wert abgelesen werden.

2. Verdünnungsmedium

Dafür stehen zur Wahl: physiologische Kochsalzlösung
Pufferlösungen
Mangelplasma

Mit physiologischer Kochsalzlösung werden sämtliche Gerinnungsfaktoren verdünnt, die Ionenstärke wird nicht verändert, p_H -Veränderung ist möglich. Diese Möglichkeit sollte heute nicht mehr verwendet werden.

Eine isotone Veronal-Acetat-Pufferlösung z.B. nach Owren läßt zwar die Ionenstärke und den physiologischen Plasma- p_H unverändert, verdünnt aber ebenfalls die Gerinnungsfaktoren.

Am idealsten ist ein Verdünnungsmedium, das nur zu einer Verdünnung der Faktoren führt, die auch bei der Antikoagulantientherapie verringert werden, nämlich II, VII, IX, X, wobei die übrigen Faktoren, besonders Fibrinogen (I) konstant bleiben sollen. Das ist freilich nur schwer zu erreichen, auch weil die Antikoagulantien die genannten Faktoren nicht in konstant gleicher Weise vermindern.

Die Verdünnung sämtlicher Gerinnungsfaktoren besonders des Fibrinogens ist problematisch. Ist nämlich zu wenig Fibrinogen vorhanden, so bildet sich der Gerinnungspfropf, der das Ende des Gerinnungsvorgangs anzeigt, nicht oder verzögert aus. Fälschlich verlängerte Gerinnungszeiten sind dann die Folge.

Nach klinischer Erfahrung ist dies jedoch nur unterhalb des therapeutischen Bereichs zu befürchten, da nur 5 % des vorhandenen Fibrinogens (10 - 20 mg%) benötigt werden für die Ausbildung eines Gerinnungspfropfes (56).

Diese Bedingungen werden ausreichend erfüllt durch ein Faktor II, VII, X - Mangelplasma, das nur Fibrinogen und Faktor V enthält und das weder p_H noch Osmolarität verändert. Durch Mangelplasma können u.U. Inhibitoren wie Antithrombin III oder Cumarin-Inhibitoren mit eingeschleppt werden. Das ist gegenüber der Verdünnung mit Pufferlösung ein Nachteil, denn dabei werden die Inhibitoren verdünnt und unwirksam gemacht.

Faktor II, VII, X - Mangelplasma erhält man durch Adsorption an $BaSO_4$. Fibrinogen wird dabei nicht adsorbiert. Zweckmäßigerweise geht man dazu vom Plasma optimal antikoagulierter Patienten aus.

Das gleiche Prinzip wählte der Hersteller des Hepato-Quick-Reagenz (Boehringer). Das aus Affenhirn-Thromboplastin und $BaSO_4$ -adsorbiertem Plasma bestehende Präparat enthält bereits Faktor I und V in optimaler Konzentration.

Für die ärztliche Praxis dürfte die Verwendung eines Veronal-Puffers eine noch geeignete Lösung bieten. Auch der Hersteller des jüngsten (1972) auf den Markt gebrachten Thromboplastins empfiehlt dieses Verdünnungsmedium für die Erstellung einer Standardkurve.

Standardkurven mit Pufferlösung haben gegenüber denjenigen mit Kochsalzlösung einen geringeren Anstiegswinkel, was für eine gute Ablesbarkeit im hohen Bereich von Vorteil ist (38).

3. Auftragung der Standardkurven

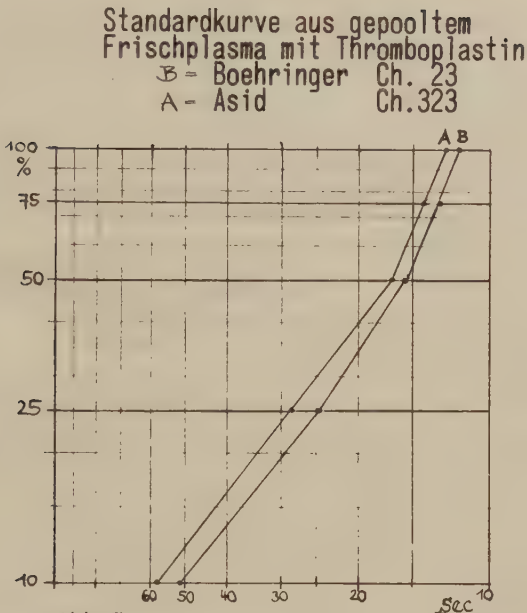
Nach Legler (57) gehorchen durch Verdünnung erhaltene Standardkurven der Formel:

$$\log x = \log k - a \log y$$

(x: sec a = Tangens des Anstiegswinkels
y: % Werte k = Konstante)

und können deshalb auf doppelt logarithmisches Papier

gezeichnet werden (Abb.5):

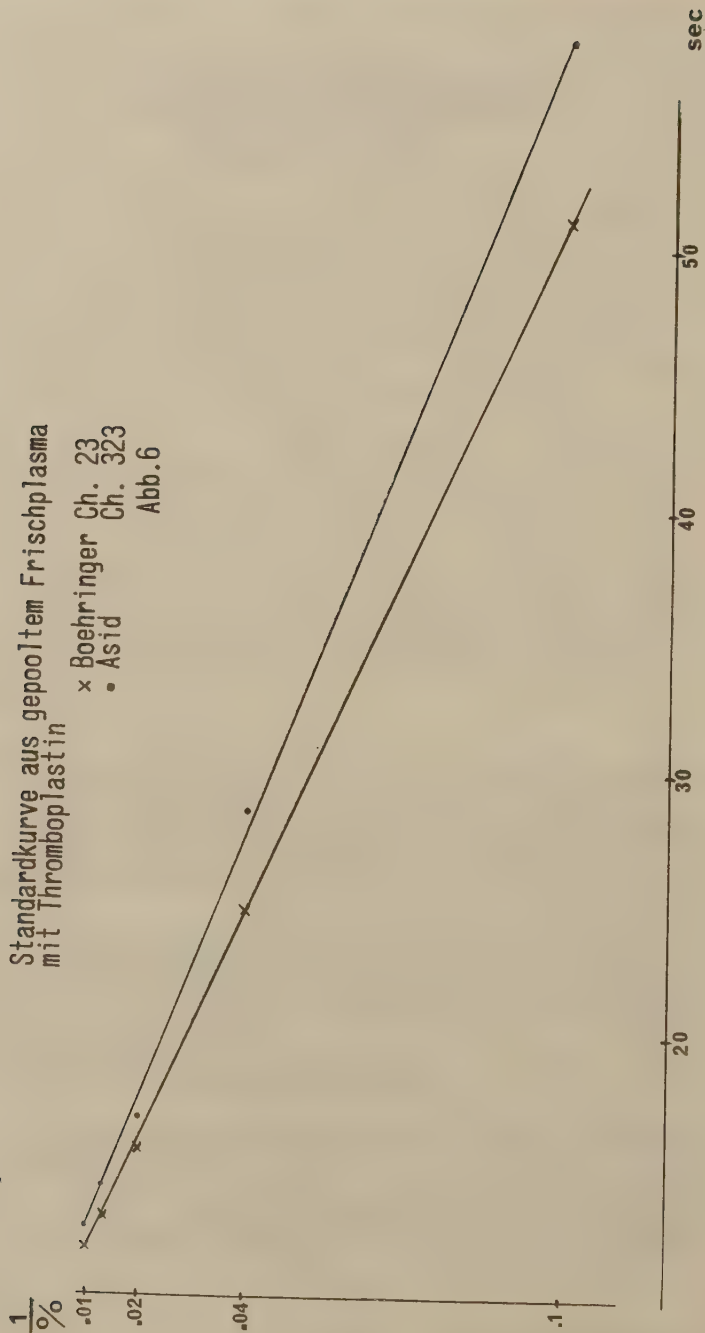


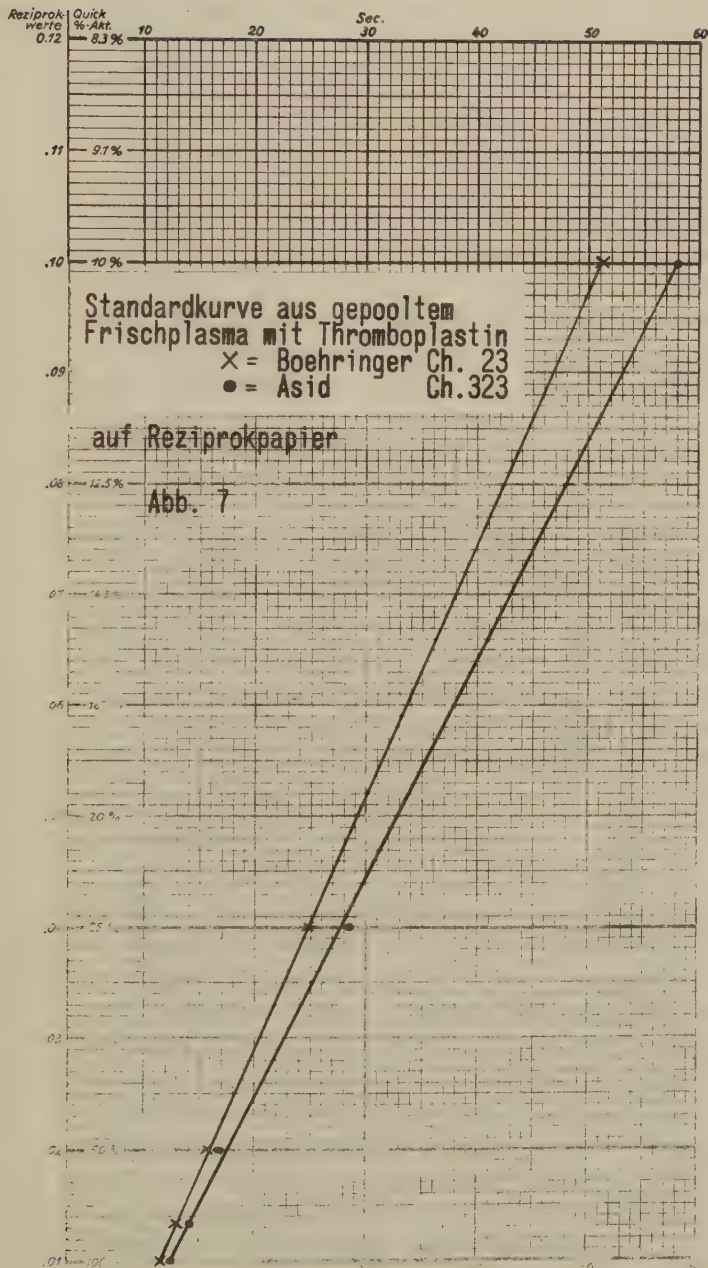
Bei dieser Auftragung wäre eine Gerade zu erwarten, was die Praxis bislang nicht bestätigen konnte (58). Man findet nämlich in Abhängigkeit vom verwendeten Thromboplastin-Präparat bei 50% stets einen mehr oder weniger deutlichen Knick nach oben.

Eine Gerade erhält man dann, wenn man die %-Werte in doppelt logarithmischem Maßstab aufträgt, die gefundenen sec.-Werte jedoch nur einfach logarithmiert (38). Ob dieses Vorgehen eine zulässige Nivellierung darstellt, soll hier nicht diskutiert werden.

Schon bei einfach logarithmischer Darstellung ($\log x$, $\log y$) wird der Bereich zwischen 50 und 100 % sehr komprimiert dargestellt. Die Ablesung in diesem Bereich wird dadurch erschwert, weit stärker noch bei

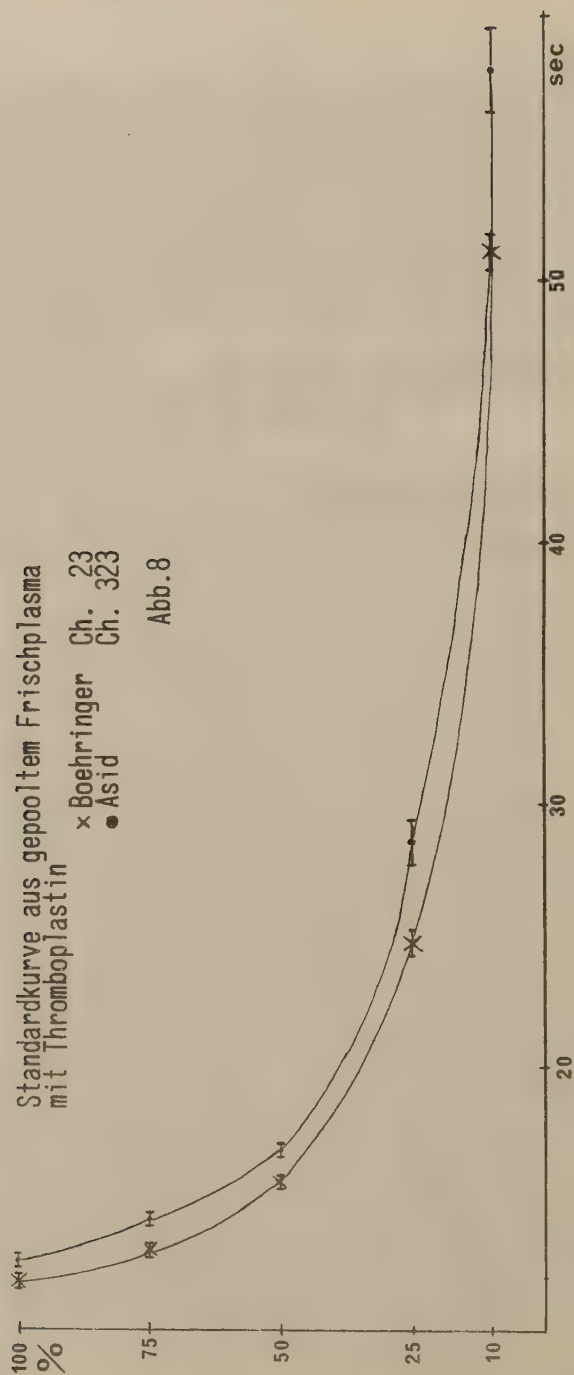
Standardkurve aus gepooltem Frischplasma
mit Thromboplastin
x Boehringer Ch. 23
• Asid Ch. 323
Abb. 6





Reziprokwert	Quick %Akt.
0.120	8.3 %
.115	8.7 %
.110	9.1 %
.105	9.5 %
.100	10.0 %
.098	10.2 %
.096	10.4 %
.094	10.6 %
.092	10.9 %
.090	11.1 %
.088	11.4 %
.086	11.6 %
.084	11.9 %
.082	12.2 %
.080	12.5 %
.078	12.8 %
.076	13.2 %
.074	13.5 %
.072	13.9 %
.070	14.3 %
.068	14.7 %
.066	15.2 %
.064	15.6 %
.062	16.1 %
.060	16.7 %
.058	17.2 %
.056	17.9 %
.054	18.5 %
.052	19.2 %
.050	20 %
.048	21 %
.046	22 %
.044	23 %
.042	24 %
.040	25 %
.039	25.5 %
.038	26.5 %
.037	27 %
.036	28 %
.035	28.5 %
.034	29.5 %
.033	30.5 %
.032	31.5 %
.031	32.5 %
.030	33.5 %
.029	34.5 %
.028	35.5 %
.027	37 %
.026	38.5 %
.025	40 %
.024	41.5 %
.023	43.5 %
.022	45.5 %
.021	47.5 %
.020	50 %
.019	53 %
.018	56 %
.017	59 %
.016	63 %
.015	67 %
.014	71 %
.013	77 %
.012	83 %
.011	91 %
.010	100 %

Standardkurve aus gepooltem Frischplasma
mit Thromboplastin
× Behringer Ch. 23
● Asid Ch. 323
Abb. 8



doppelt logarithmischer Darstellung ($\log x$, $\log \log y$). Schon deshalb kann gesagt werden, daß die letztere Auftragung keinerlei Vorteile bietet.

Eine befriedigend gute Auftragung erhält man mit den $1/\%$ -Werten (Ordinate) gegen die Sek.-Werte (Abszisse) auf linearem Papier. Hier gelingt die Angleichung von 5 gegebenen Punkten (100, 75, 50, 10 % - Werte) an eine Gerade auch nach eigener Erfahrung recht gut (Abb.6). Ein Nachteil ist auch hier der komprimierte Bereich zwischen 100 und 50 %, der die Ablesung erschwert. Ein Vorteil dieser Auftragung ist die Kontrollmöglichkeit: sämtliche Werte sollen auf einer Geraden liegen. Derartiges Papier mit reziproker Teilung der %-Werte sog. Reziprokpapier wird auch von verschiedenen Firmen abgegeben. (Abb.7)

Die einfachste Auftragung ist die auf Linearpapier: %-Werte (Ordinate) gegen Sek.-Werte (Abszisse): Abb.8. Die Verbindung von 5 Meßpunkten zu einer hyperbolischen Kurve mit Hilfe eines Kurvenlineals geht befriedigend gut. Man kann sich auch so behelfen, daß man aus der $1/\%$ - sec Kurve Zwischenwerte entnimmt und diese überträgt. Der große Vorteil dieser linearen Darstellung ist die genaueste Ablesung über den gesamten Bereich zwischen 100 und 10 Norm %.

4. Steigung der Standardkurven

Die auf Linearpapier erhaltenen Standardkurven haben die Form eines halben Hyperbelastes. Die Steigung der Kurve ist zwischen 100 und 80 Norm % am steilsten und wird dann immer flacher. Kleine Zeitdifferenzen haben deshalb im oberen Bereich größere Abweichungen zur Folge als im mittleren oder unteren (therapeutischen) Bereich. Die Steigung ist charakteristisch für das jeweilige Thromboplastin-Präparat. Die Hersteller sind bemüht besonders im therapeutischen Bereich bei ihren Präparaten einen flachen Kurvenverlauf zu erzielen, wo selbst größere Unterschiede in den Meßzeiten kaum Änderungen im Quick-Wert zur Folge haben.

Eine nicht zu starke Steigung im oberen Bereich wäre wünschenswert, um die Fehlerbreite bei selbst kleinen Zeitstreuungen in Grenzen zu halten. In wie weit die Hersteller auch auf die Steigung im oberen Bereich etwa durch Änderung der Ionenstärke Einfluß nehmen können, ist nicht bekannt.

Vergleichsweise wurde gefunden durch Verbindung des 100 und 80%-Wertes der Standardkurven:

60° Steigung für das Asid Thromboplastin

67° " " " Boehringer Thromboplastin

77° " " " Gödecke Simplastin

5. Blutabnahme

Während von allen Autoren immer wieder die besondere Genauigkeit bei der Blutabnahme im Verhältnis Citratlösung/Blut = 1/10 gefordert wird (7, 47, 48), soll dies nach Hartert (54) keine so große Bedeutung haben. Er fand zwischen einem Mischungsverhältnis von 1:10 und 1:6 praktisch keinen Unterschied in den Norm%-Werten:

<u>Citrat(3,8%ig)</u>	<u>Blut</u>	<u>Verhältnis</u>	<u>Norm %</u>
0,2 ml	0,8 ml	1:5	77
0,2	1,0	1:6	97
0,2	1,3	1:7,5	97
0,2	1,8	1:10	98

Allein aufgrund der stärkeren Verdünnung der Gerinnungsfaktoren beim Mischungsverhältnis 1:6 muß angenommen werden, daß sich dies in einer Erniedrigung des Quick-Wertes niederschlägt - entsprechend dem der Thromboplastinzeit-Bestimmung zugrunde liegenden Prinzip.

6. Abfall der Gerinnungsfaktoren

Übereinstimmend wird von allen Autoren eine möglichst rasche Messung der Thromboplastinzeit nach der Blutentnahme gefordert, damit der spontane Abfall der Gerinnungsfaktoren vom Zeitpunkt der Entnahme ab nicht eine fälschliche Verlängerung der Gerinnungszeit vor-
täuscht.

Wie angeführt sind die Halbwertszeiten der einzelnen Gerinnungsfaktoren recht unterschiedlich. Faktor VII ist der kurzlebigste. Die Konzentration der vorhandenen Faktoren bestimmt die gemessene Gerinnungszeit: je höher die Konzentration, desto kürzer die Zeit bis zum Gerinnungseintritt. So wird verständlich, daß in der Praxis eine Frist von maximal 2 Std. von der Blutentnahme bis zur abgeschlossenen Messung noch toleriert wird. Versand von Citratplasma oder -Blut zur Thromboplastinzeit-Bestimmung wäre deshalb unsinnig.

Die Halbwertszeiten der Faktoren betragen nach Angaben von:

	<u>Hiemeyer</u> (7)	<u>Jaenecke</u> (48)	<u>Ohler</u> (59)
Faktor II	36-72 Std.	60 Std.	41-72 Std.
Faktor VII	4-6 "	6 "	2-5 "
Faktor IX	24-30 "	20 "	18-30 "
Faktor X	30-34 "	40 "	20-42 "

7. Einfluß des Hämatokrit

Üblicherweise wird für die Thromboplastinzeit-Bestimmung Venenblut im Verhältnis 10 : 1 abgenommen, d.h. 9 Teile Blut und 1 Teil 3,8%ige Citratlösung (neuerdings 0,1 m nach DAB 7). Es wird eigentlich kaum bedacht, daß dieses Abnahmeverhältnis nur für Patienten mit normalen Hämatokrit-Werten gilt. Als Normalwerte für den Hämatokrit werden angegeben von:

	<u>Männer</u>	<u>Frauen</u>
Siegenthaler (68)	41-52 Vol%	40-52 Vol%
Deutsch-Geyer (39)	40-48	36-42
Richterich (69)	40-54	37-47
Begemann (70)	40-54	37-47
Overzier (71)	40-48	36-42
Mittelwert ca.	45	40

Die Standardkurven für den Quick-Wert werden wie beschrieben aus einem Plasmapool von gesunden Personen mit normalem Hämatokrit erstellt. Bei diesen darf eine normale Konzentration der Gerinnungsfaktoren im Plasmaanteil des Blutes vorausgesetzt werden. Die hepatische Synthese der Gerinnungsfaktoren bei intakter Leberfunktion und ausreichender Vitamin-K-Zufuhr kann als konstant angesehen werden. Es ist somit einzusehen, daß durch eine Verringerung bez. Erhöhung des Plasmaanteils die Konzentration der Gerinnungsfaktoren erhöht bez. erniedrigt wird.

Da Standardkurven nur für normalen Hämatokrit gelten, muß das bei normalen Personen geltende Verdünnungsverhältnis von Plasma zu Citrat auch unter pathologischen Hämatokrit-Werten beibehalten werden. Für eine Abnahme von Citratblut mit 5 ml Geamtvolumen (4,5 ml Blut und 0,5 ml Citratlösung) gilt für das normale Verhältnis von Plasmavolumen zu Citratvolumen bei:

Männern (45 % Hkt): Plasma 55%=2,475 ml

$$\frac{\text{Plasma}}{\text{Citrat}} = \frac{2,475}{0,5} = 4,95$$

Frauen (40 % Hkt): Plasma 60%=2,7 ml

$$\frac{\text{Plasma}}{\text{Citrat}} = \frac{2,7}{0,5} = 5,40$$

Nur wenn dieses Mischungsverhältnis auch bei pathologischen Hkt-Werten eingehalten wird, können Gerinnungszeiten von Citratplasmen bei Patienten mit pathologischen Hkt-Werten an der normalen Standardkurve abgelesen werden.

Klinisch sind erhöhte Hkt-Werte möglich bei Polyglobulie, Polycythämia vera, Exsiccose. Erniedrigte Hkt-Werte findet man u.a. bei Anämien, chronischer Niereninsuffizienz, Überwässerung.

Würde bei erhöhtem Hämatokrit-Wert Citratblut im üblichen normalen Verhältnis abgenommen, dann werden die im verminderten Plasmavolumen in höherer Konzentration vorliegenden Gerinnungsfaktoren zu stark verdünnt. Der gemessene Quick-Wert würde dann fälschlich zu tief liegen und die vorliegende Hyperkoagulabilität nicht oder zu wenig ausweisen. Deshalb muß bei hohem Hämatokrit eine geringere Menge Citratlösung vorgelegt werden als im normalen Fall:

z.B. Hkt=80 %: 4,5 ml Blut enthalten 0,9 ml Plasma

$$\frac{0,9}{5,4} = 0,166 \text{ ml Citratlösung statt } 0,5 \text{ ml}$$

Bei erniedrigtem Hämatokrit-Wert liegen die Gerinnungsfaktoren in einem erhöhten Plasmavolumen in verminderter Konzentration vor. Die Blutgerinnung ist dadurch im Sinne einer Hypokoagulabilität verändert. Würde hier im üblichen Verhältnis Citratblut abgenommen, dann wird das verminderte Gerinnungspotential nicht im wirklichen Maße ausgedrückt. Der Quick-Wert wird fälschlich zu hoch bestimmt, weil die übliche vorgelegte Citratmenge zu gering war. Um das oben angegebene Plasma/Citrat-Verhältnis einzuhalten, muß eine größere Menge Citratlösung vorgelegt werden als normal:

z.B. Hkt=20 %: 4,5 ml Blut enthalten 3,6 ml Plasma

$$\frac{3,6}{5,4} = 0,666 \text{ ml Citratlösung statt } 0,5 \text{ ml}$$

Nur so wird die verzögerte Gerinnung durch verminderte Konzentration der Gerinnungsfaktoren richtig wiedergegeben.

Allgemein wird die jeweils benötigte Citratmenge wie folgt errechnet:

$$\text{ml Plasma} = \text{ml Blut} \left(\frac{100 - \text{Hkt}}{100} \right)$$

$$\frac{\text{ml Plasma}}{\text{ml Citrat}} = 5,4 \text{ für Frauen}$$

$$" = 4,95 \text{ für Männer}$$

$$\text{ml Citrat} = \text{ml Blut} \frac{(100 - \text{Hkt})}{100 \cdot 5,4} \text{ (oder } 4,95 \text{)}$$

Entsprechend dieser Formel gibt die nachfolgende Abb. 11 sowie die Tabelle die erforderliche Menge Citratlösung an für den jeweiligen Hämatokrit-Wert getrennt für Frauen und Männer. Zugrunde gelegt wurde die Abnahme von 4 ml Blut, dazu kommen die abgelesenen ml Citratlösung:

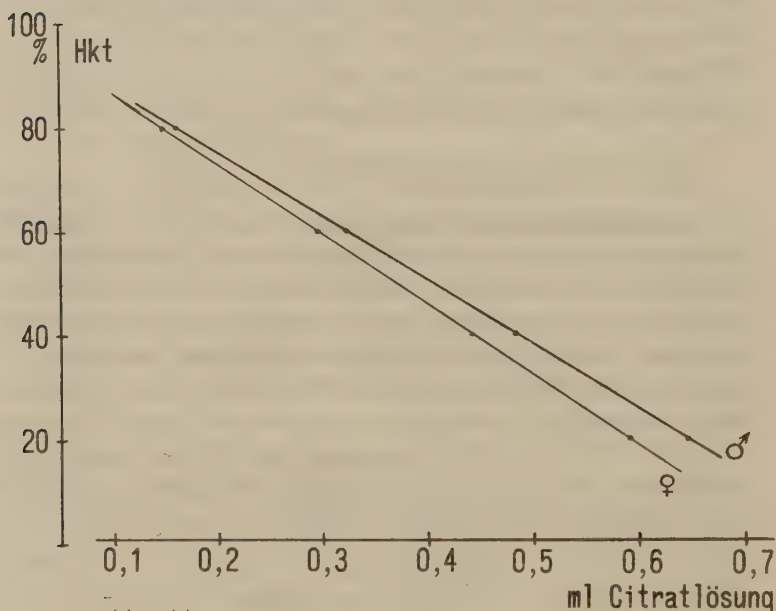


Abb. 11

4 ml Blut + ... ml Citratlösung

	<u>Frauen</u>	<u>Männer</u>
Hkt 80 Vol %	0,15 ml	0,16 ml
70	0,22	0,24
65	0,26	0,28
60	0,30	0,32
55	0,33	0,36
50	0,37	0,40
45	0,41	0,44
40	0,44	0,48
35	0,48	0,53
30	0,52	0,57
25	0,56	0,61
20	0,59	0,65

Fazit: mit ausreichender Genauigkeit kann innerhalb des normalen Hkt-Bereiches auf eine Korrektur der Citratmenge verzichtet werden. Darüber oder darunter sollten unbedingt die errechneten Citratmengen berücksichtigt werden.

Für die Abnahme bei pathologischen Hkt-Werten wird folgende Technik empfohlen. In einer 1 ml Plastik-spritze mit Kanüle und 1/100 Teilung wird die erforderliche Citratmenge genau aufgezogen. Mit einer 5 ml Einmal-Plastikspritze werden genau 4,0 ml Blut abgenommen, die Kanüle entfernt und der Spritzenstempel ganz zurückgezogen. Durch den Konus wird dann die zuvor abgemessene Citratmenge eingespritzt, der Konus verschlossen und der Inhalt durch mehrfaches Hin- und Herneigen gleichmäßig vermischt.

Die vorgelegte Citratmenge ist in jedem Fall - auch bei Hypercalcämie - ausreichend zur komplexen Bindung des vorhandenen Calciums:

0,15 ml 0,1m Citratlösung binden 0,045 mval Ca

4 ml Blut enthalten:

bei 80 % Hkt:	0,8 ml Plasma entspr.	0,004 mval Ca		
40 % "	2,4 ml "	"	0,012 "	"
20 % "	3,2 ml "	"	0,016 "	"

Derartige Hinweise wurden bislang in keiner Arbeitsanweisung für die Thromboplastinzeit-Bestimmung in Citratplasma gefunden, obwohl für den Thrombotest in Kapillarblut nach Owren Korrekturfaktoren für abnorme Hämatokrit-Werte angegeben sind. Goebel (72) hat für die Quick-Wert-Bestimmung aus Kapillarblut bei abweichenden Hkt-Werten eigene Eichkurven aufgestellt und weist darauf hin, daß je nach Hkt die Konzentration der Gerinnungsfaktoren beeinflußt wird.

Im Marcumar-Sammelreferat (73) steht: "Maßnahmen, die zu einer Erhöhung des Hämatokrit führen, verändern die Gerinnungsfaktoren im Sinne einer Erhöhung. Man muß dann die Antikoagulantien-dosis vergrößern, um einen optimalen Quick-Wert zu erhalten".

Diese Ansicht ist m.E. zu revidieren. Denn wie vorstehend ausgeführt, sind die Gerinnungsfaktoren nicht angestiegen, sondern nur in einem kleineren Plasmavolumen konzentriert vorhanden.

Da aber ein erhöhter Hämatokrit mit einem höheren Thromboserisiko verknüpft ist, wäre die Senkung des Hämatokrit durch Aderlaß der richtige therapeutische Schritt. Eine Steigerung der Antikoagulantendosis ist unnötig und würde nur zu weiterem Absinken der Gerinnungsfaktoren führen.

VII. Qualitätskontrolle bei der Thromboplastinzeit-Bestimmung

1. Präzision

Im wesentlichen handelt es sich bei der Qualitätskontrolle in der Gerinnungsanalytik um eine Präzisionskontrolle (60, 61). Unter Präzision versteht man die unvermeidlichen Streuungen bei Mehrfachbestimmungen der gleichen Probe.

Dabei unterscheidet man zwischen Präzision in der Serie und Präzision von Tag zu Tag. Die erlaubte Streuung um den Sollwert wird durch den $\pm 2s$ Bereich begrenzt. Für die absolute Präzision wird allgemein bei klinisch-chemischen Analysen ein VK von bis zu 3 % gefordert. Präzision und Richtigkeit zusammen bestimmen die Zuverlässigkeit einer Analyse.

Da zur Präzisionskontrolle des Quick-Werts nur Proben mit haltbarem, garantiert gleichbleibendem Faktorengehalt erforderlich sind, kann diese Forderung erfüllt werden. Verschiedene Firmen bieten derartige Kontrollplasmen in lyophilisierter Form an und zwar sowohl für den diagnostischen Bereich (um 100 Norm %), als auch für den therapeutischen Bereich (15 - 25 Norm %). Für die letzteren ist wichtig, daß nicht auf 25 % verdünntes Plasma angeboten wird, sondern Plasma von optimal antikoagulierten Patienten.

Wenn die Herstellerfirmen für ihre Kontrollplasmen Norm %-Werte mit zulässigen Schwankungen angeben (z.B. Quick-Control Boehringer: 92 ± 5 %, bez. 20 ± 2 %), so kommt das dem heute möglichen Stand der Qualitätskontrolle in der Gerinnung für die Richtigkeit am nächsten. Andere Firmen sind dabei zurückhaltender und geben nur einen Anhaltswert an (Verify Gödecke: bei 100 %, um 30 %, um 12 %).

2. Richtigkeit

Ein ermittelter Analysenwert ist richtig, wenn er dem wahren Wert (Sollwert) möglichst nahe kommt, und dabei den Streubereich einer meist 2-fachen Standardabweichung s um den Mittelwert nicht überschreitet. Dieser Streubereich gilt für manuelle Methoden, mit automatischen Gerinnungsmeßgeräten kommt man auf $\pm 1 s$ (62). Anstelle der relativen Schwankung in Form der Standardabweichung gibt man für Vergleichsuntersuchungen z.B. verschiedener Methoden die Standardabweichung in % des Mittelwertes $\bar{x}$ an und bezeichnet diese als Variationskoeffizient VK :

$$VK = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}} \%$$

Für die Richtigkeitskontrolle darf VK bis maximal 5 % schwanken.

Wie angeführt, erfolgt die beste Eichung der Methode zur Bestimmung der Thromboplastinzeit bislang mit einem Frischplasma-Pool, der unter Beachtung bestimmter Kriterien zu 100 Norm % angenommen wird. Nach den Grundsätzen der Qualitätskontrolle bezieht man sich dabei weder auf einen primären Standard (Einwaage), noch auf einen sekundären (Analyse). Da Gerinnungsfaktoren weder rein dargestellt und eingewogen werden können, noch ihre absolute Konzentration (mit Ausnahme von Faktor I, II) durch eine Analyse feststellbar ist, muß man bei Gerinnungsbestimmungen vorerst diesen Kompromiß eingehen und einen Relativwert festsetzen. Deswegen kann hier auch von Richtigkeitskontrolle im strengen Sinn nicht die Rede sein (62), umsomehr als jedes Thromboplastinpräparat gegenüber demselben Poolplasma aufgrund seiner unterschiedlichen Faktorenempfindlichkeit eine andere Zeit für den 100 %-Wert gibt.

Ein in Portionen aufgeteilter, lyophilisierter und damit stabilisierter Frischplasma-Pool kann wohl bedingt als Referenz für die Richtigkeit dienen. Für verschiedene Thromboplastin-Präparate müßte man aber dazu die

entsprechenden Sek.-Werte angeben, dazu noch die Unterschiede, die durch die verschiedenen Methoden bedingt sind.

Man muß sich aber bewußt sein, daß allein durch die Herstellung bereits ein unkontrollierbarer Faktorenabfall hingenommen werden muß (der bei der unmittelbaren Verwendung des Frischplasma-Pools vermieden wird) und daß die Wiederauflösung auch wieder mit zufälligen Fehlern behaftet ist.

Ferner ist dieses Referenzplasma nicht reproduzierbar herzustellen. So ist die vergleichbare Kontrolle immer noch das Hauptproblem in der Überwachung der gesamten Antikoagulantientherapie, obwohl seit vielen Jahren Bemühungen zur Standardisierung der Thromboplastin-Präparate im Gang sind (63).

B. Experimenteller Teil

I. Vergleichsuntersuchungen von Thromboplastinzeiten

1. Ermittlung der Standardkurven

Von 6 männlichen, gesunden, unbehandelten Spendern wurde mit Einmal-Spritzen aus Plastik 5 ml Citratblut aus der v.cubitalis abgenommen. Es wurden genau 0,5 ml Citratlösung (3,8 %ig) vorgelegt und bis zur 5 ml Marke genau Blut nachgezogen. Auf einwandfreie Venenpunktion wurde geachtet, um eine Beimischung von Gewebsthromboplastin zu vermeiden. Nach Entnahme der Kanüle wurde der Kolben bis zum Anschlag zurückgezogen, die Kanüle umgebogen und durch vorsichtiges Hin- und Herneigen der Spritzen inhalt gleichmäßig gemischt. Nach Abnehmen der Kanüle wurde das Citratblut langsam in ein Kunststoffröhrchen ausgespritzt. Im Labor wurde 10 Min. bei 3000 U/min zentrifugiert, das überstehende Plasma abgezogen und von jedem Plasma routinemäßig der Quick-Wert als Doppelwert bestimmt. Da alle Plasmen zwischen 98 und 100 Norm % lagen, wurden sie zu gleichen Teilen zu einem Frischplasma-Pool vereinigt. Mit Veronal-Acetat-Puffer nach Owren (p_H 7,35) wurden je 2 Verdünnungsreihen von 75, 50, 25, 10%igem Eichplasma angesetzt und für jede Verdünnung sowie für reines Eichplasma unter Beachtung der Vorwärmzeit 5 fach die Thromboplastinzeit bestimmt mit Calcium-Thromboplastin Boehringer (Charge 23) und ebenso mit Thromboplastin-Calcium Asid (Charge 323). Ein Abfall der Gerinnungsfaktoren sollte durch möglichst schnelle Messung vermieden werden. Ende der Messungen: 2 Std. seit Beginn der ersten Entnahme.

Nach Eliminierung von einzelnen herausfallenden Werten, die offensichtlich zu Lasten von Pipettierfehlern gingen, wurde durch Mittelwert-Bildung aus je 10 Werten für jede Plasma-Konzentration eine sehr verlässliche Thromboplastinzeit erhalten. Die Standardabweichungen s und die Variationskoeffizienten VK wurden ebenfalls errechnet:

n=10		Boehringer	s	VK	Asid	s	VK
Mischplasma	100%	11,8 sec	0,25	2,12	12,6 sec	0,25	1,98
Verdünnung	75%	13,0 "	0,25	1,92	14,2 "	0,25	1,76
"	50%	15,6 "	0,25	1,6	16,8 "	0,25	1,49
"	25%	24,7 "	0,52	2,1	28,55 "	0,86	3,0
"	10%	51,1 "	0,67	1,3	58,0 "	1,63	2,8

Die beiden Reihen wurden durch Auftragen der 1 / % -Werte gegen sec. auf Linearpapier (Abb.6) geprüft: es wurde eine Gerade erhalten.

Das gleiche wurde mit Reziprokpapier gemacht: Abb.7.

Dann wurden die Werte auf doppelt logarithmiertes Papier gezeichnet: Abb.5, sowie auf Linearpapier: Abb.8. Dabei stellte sich heraus, daß die für Calcium-Thromboplastin Boehringer erhaltene Standardkurve gut übereinstimmt mit der der Packung beiliegenden Wertetabelle für den bei 12 sec. liegenden 100 % - Wert.

2. Reproduzierbarkeit

Die Messung der Thromboplastinzeiten geschieht hier mit dem bei Start und Stop vollautomatisch arbeitenden Fibrometer. Für die Streuung von Einzelwerten innerhalb einer Serie (n=20) wurden Standardabweichung s und Variationskoeffizient VK ermittelt:

$s=0,251$ sec $VK=1,355$ $\bar{x}=18,53$ sec

Das bedeutet eine Streuung von ± 1 s, die auch von anderen Autoren (62) beim Arbeiten mit Gerinnungsautomaten gefunden wurde.

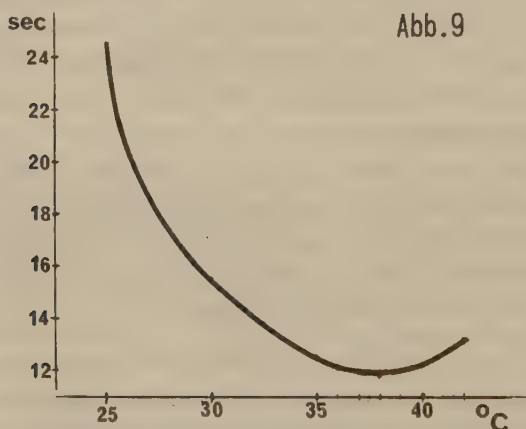
Auffallend war, daß bei 20 Meßwerten neunmal 18,8 sec und zehnmal 18,3 sec gemessen wurden, nur einmal 18,4 sec. Auch die Erfahrung im Routinelabor zeigt, daß bestimmte Zehntelsekundenwerte nämlich 8/10 und 3/10 vom Gerät "bevorzugt" sind und bei Doppelwerten die häufigste Zeitdifferenz 0,5 sec beträgt. Das hängt damit zusammen, daß nach einer Vorlaufzeit von 1,8 sec die Rührbewegungen

in Abständen von 0,5 sec folgen. Nach eingetretener Gerinnung besteht nur alle 0,5 sec die Möglichkeit zum automatischen Stop.

Die Reproduzierbarkeit von Tag zu Tag ergab bei acht Serien eine Standardabweichung $s=0,259$ und einen VK $=1,692$ ($\bar{x}=16,0$ sec). Es ergibt sich somit kein signifikanter Unterschied innerhalb einer Serie gegenüber von Serie zu Serie.

3. Temperaturabhängigkeit

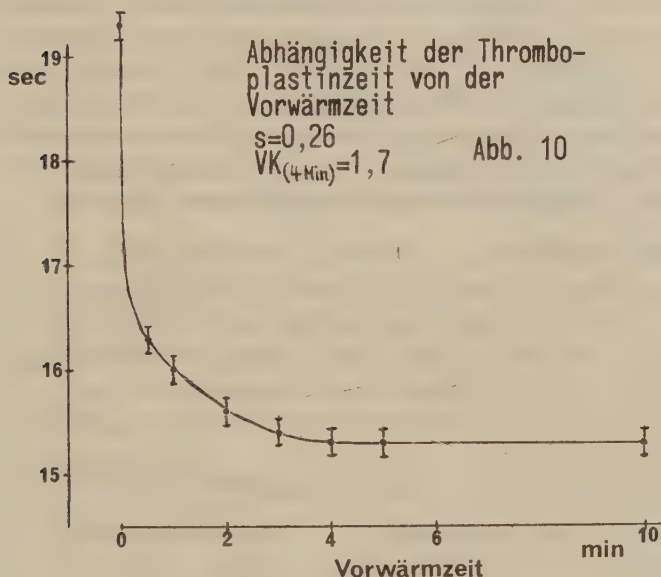
Es ist bekannt, daß die Messung der Thromboplastinzeit temperaturabhängig ist. Einfluß haben nicht nur die Arbeitstemperatur, wie Abb.9 zeigt:



Abhängigkeit der Thromboplastinzeit
von der Arbeitstemperatur

sondern auch die Bedingungen der Vorwärmung: Abb.10. Im vorliegenden Falle wird das Thromboplastin-Calcium-Gemisch vor der Messung mindestens 5 Minuten inkubiert. Der Thermostat des Vorwärmblocks ist auf $36,7^{\circ}\text{C}$ fest eingestellt. Mit einem Poolplasma wurden 8 Serien mit steigenden Vorwärmzeiten gemessen. Die Plasmaproben wurden zuvor bei Raumtemperatur in die nicht vorgewärmten

Gerinnungsgefäße einpipettiert. Nach Mittelwert-Bildung wurde die vorstehende Kurve Abb.10 erhalten:



Es muß also mindestens 4 Minuten im Thermoblock vorgewärmt werden, um gleichbleibende Meßwerte zu erzielen. Eine weitere Ausdehnung auf 10 Minuten verändert die gemessenen Gerinnungszeiten nicht. Längeres Stehenlassen bei 37° führt jedoch zur spontanen Fibrinolyse des Citratplasmas (56).

Die Angaben der Hersteller von Thromboplastin-Präparaten über Vorwärmzeiten der Reagenzien sind sehr unterschiedlich. Im Grunde ist die Thromboplastinzeit-Bestimmung ein enzymatischer Test: es wird die Zeit gemessen, in der eine vorgegebene Substratmenge umgesetzt wird. Das Erreichen und die Einhaltung einer gewissen optimalen Temperatur ist deshalb unabdingbar.

Je nach Art des verwendeten Gerätes muß das Erreichen der Temperaturkonstanz überprüft werden. Einige Hersteller empfehlen, die Plasmaproben in die vorgewärmten

Plastik-Gerinnungsgefäße zu pipettieren und dann eine bestimmte Zeit zu inkubieren. Das ist aber bei großen Serien sehr zeitraubend, weil man nach jeder Messung erst die Vorwärmzeit der folgenden Probe abwarten muß, oder man arbeitet überschlagend, was zwangsläufig zu Fehlern oder Verwechslungen führt. Einfacher wird jedoch eine Serie auf einmal einpipettiert, vorgewärmt und dann ohne Unterbrechung hintereinander gemessen.

4. Vergleichswerte

Aus den Citratplasmen von 25 marcumarisierten und 13 unbehandelten Patienten wurden mit beiden Thrombo-plastinen (Boehringer und Asid) Doppelwerte ermittelt. Anhand der zuvor aufgestellten Standardkurven auf Linearpapier (Abb.8) wurden die Norm%-Werte abgelesen und tabellarisiert:

(Boehringer: x-Werte, Asid: y-Werte)

marcumarisierte Patienten		unbehandelte Pat.	
<u>x</u>	<u>y</u>	<u>x</u>	<u>y</u>
72 Norm%	58 Norm%	100 N%	96 Norm%
66	49	100	96
64	56	100	96
61	47	100	96
49	44	100	96
45	44	100	96
43	28	100	96
42	23	100	96
41	35	100	96
36	36	100	96
36	31	87	80
36	20	80	70
35	37	78	73
31	25		
29	27		
27	26		
26	22		
26	18		
25	20		
25	24		
23	19		
23	22		
16	13		
14	12		
13	12		

II. Mathematischer Teil: Regressionsanalyse

Aus den $\bar{x}$ - und $\bar{y}$ -Werten wurden errechnet:

$$S \ x \quad \bar{x} \quad x - \bar{x} \quad S (x - \bar{x})^2$$

$$S \ y \quad \bar{y} \quad y - \bar{y} \quad S (y - \bar{y})^2 \quad \text{sowie} \quad S (x - \bar{x})(y - \bar{y})$$

getrennt für die Kollektive: marcumarisierte Patienten,
unbehandelte, nicht marcumarisierte Patienten,
sowie für beide Kollektive zusammengekommen.

Über die nachstehenden Formeln:

$$b = \frac{S(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{S(x - \bar{x})^2}$$

$$a = \bar{y} - b\bar{x}$$

$$r = \frac{S(x - \bar{x})(y - \bar{y})}{\sqrt{S(x - \bar{x})^2 S(y - \bar{y})^2}}$$

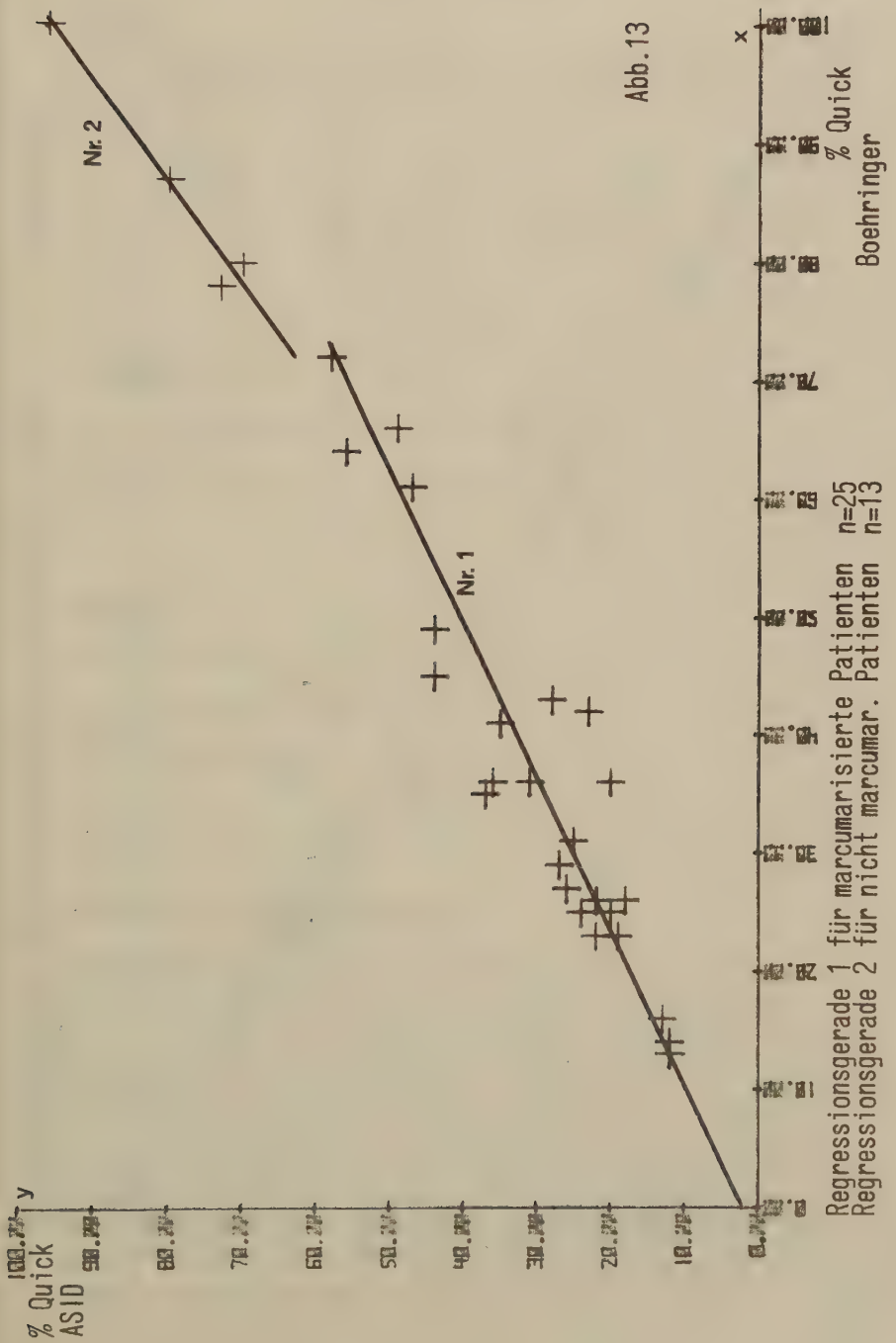
$$s_{y,x} = \sqrt{\frac{Sy^2 - (aSy + bSxy)}{n}}$$

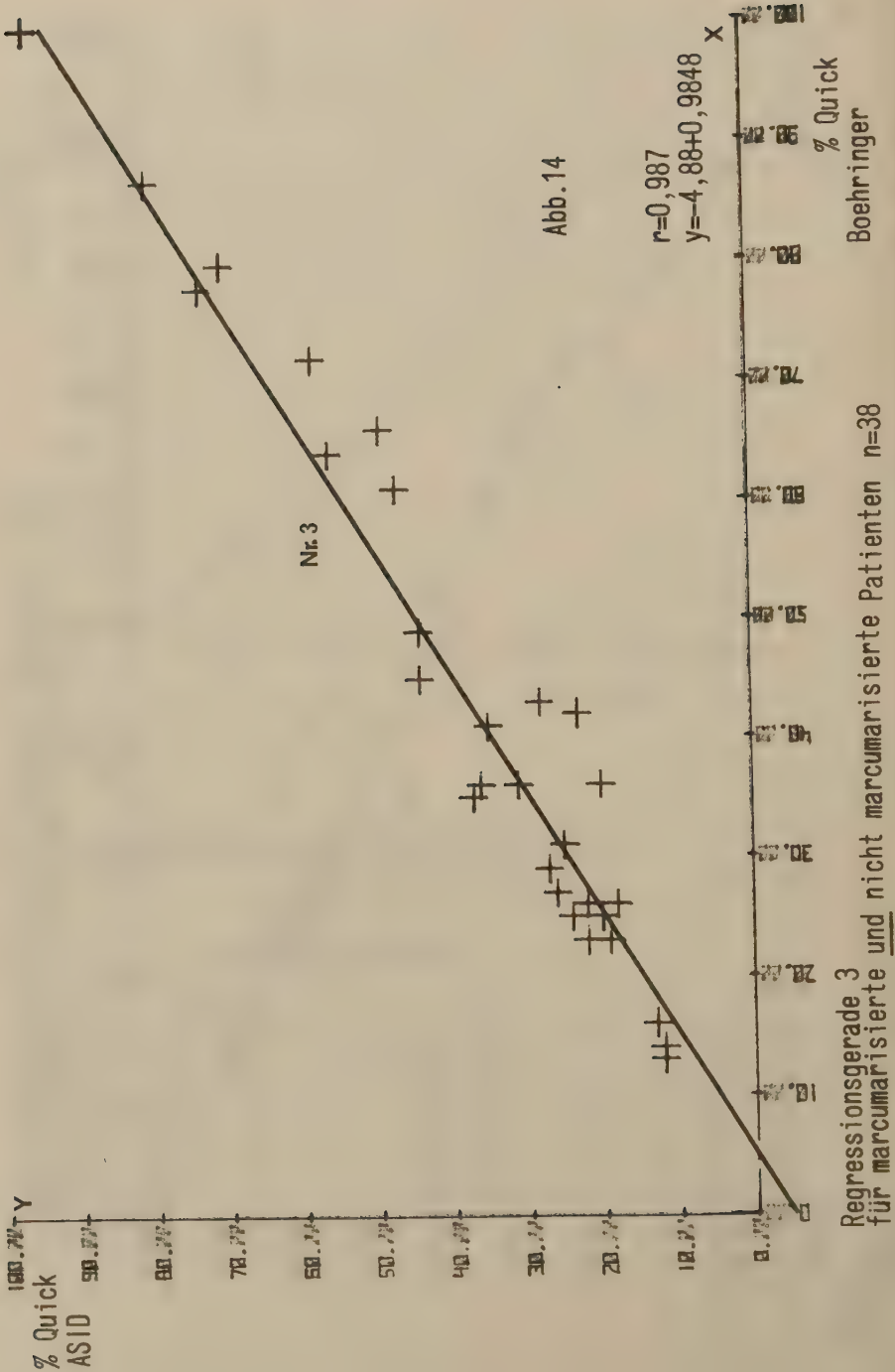
werden berechnet:

1. die jeweilige Regressionsgerade: $y = a + bx$
mit dem Achsenabschnitt a auf der y -Achse und der
Steigung b ($= \text{tg } y/x$),

die zugehörige Streuung der drei Regressionsgeraden: $s_{y,x}$
und die Regressionsgeraden gezeichnet: Abb. 12 - 14.

2. die jeweiligen Korrelationsfaktoren r
3. Die Signifikanzschwellen für 1 % Irrtumswahrscheinlichkeit wurden den Geigy-Tabellen (64) entnommen.





Patienten-Kollektiv	marc. Pat.	unbeh.Pat.	beide zus.
Anzahl n	25	13	38
S x	904	1245	2149
$\bar{x}$	36,16	95,76	56,55
S (x- $\bar{x}$) ²	6245	820,3	37.535
S y	748	1183	1931
$\bar{y}$	29,92	91	50,81
S (y- $\bar{y}$) ²	4282	1136	37.327
S (x- $\bar{x}$)(y- $\bar{y}$)	4899	959	37.031
Regressionsgerade	Nr.1	Nr.2	Nr.3
a	2,105	-20,961	-4,88
b	0,769	1,169	0,9848
s _{y,x}	3,4808	2,017	3,047
Korrelationsfaktor r	0,93	0,99	0,99
Signifikanzschwelle (1 %)	0,51	0,68	0,42

C. Diskussion der Ergebnisse

Die mit den beiden Thromboplastinpräparaten von Asid und Boehringer erhaltenen Quick-Werte können aufgrund der sehr nahe bei 1 gefundenen Korrelationsfaktoren r in eine lineare Abhängigkeit gebracht werden. Ein Vergleich ist damit mathematisch begründbar und zulässig. Die Korrelationsfaktoren liegen sehr weit über den als Mindestmaß für eine lineare Abhängigkeit geforderten Signifikanzschwellen (64,65). Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % liegt die Signifikanzschwelle von 13 Stichproben bei 0,68, die hier aber mit einem Korrelationsfaktor von 0,99 weit übertroffen wurde.

Überraschenderweise verläuft die Regressionsgerade Nr.3 für das Gesamtkollektiv fast parallel zur idealen Vergleichsgerade $y = x$, $r = 1$. Bei einem Patientenkollektiv von marcumarisierten und unbehandelten Patienten zusammengenommen liegen die Norm%-Werte für die Thromboplastinzeit bei Boehringer in allen Bereichen um 6 Norm% höher als für Asid: Regressionstabelle 3.

Betrachtet man jedoch die nicht marcumarisierten und die marcumarisierten Patienten getrennt, dann ergibt sich folgendes: die Regressionsgerade Nr.2 für nicht marcumarisierte Personen liegt steiler als die gemischte Regressionsgerade Nr.3 und schneidet dieselbe bei etwa $x = 88$. Daher sind im Bereich von 80 - 100 Norm % die Unterschiede zwischen den beiden Thromboplastinen nicht mehr gleich groß und differieren zwischen 4 und 7 Norm%: Regressionstabelle 2.

Die Regressionsgerade Nr.1 für marcumarisierte Patienten weist dagegen eine geringere Steigung auf als die gemischte Regressionsgerade Nr.3. Der Schnittpunkt liegt bei etwa $x = 33$. Bei darüber liegenden Quick-Werten ist der Unterschied der beiden Thromboplastine größer als bei der gemeinsamen Regressionsgerade Nr.3, wird aber bei Annäherung an die Werte des therapeutischen Bereichs (15 - 25 Norm %) immer geringer, sodaß sich gerade in diesem wichtigen Bereich eine gute Vergleichbarkeit ergibt: Regressionstabelle 1.

Die Begründung für die generell niedriger liegenden Norm %-Werte des Asid-Thromboplastins läßt sich aus der Faktorenempfindlichkeit ableiten (Abb.2). Da allgemein Thromboplastine einerseits unempfindlich sind auf Faktor II (Prothrombin), andererseits aber gut empfindlich auf Faktor V, der wiederum bei Antikoagulation seine Konzentration im Plasma beibehält (Abb.1), spielen die Faktoren VII und X die limitierende Rolle.

Für diese beiden zeigt das Boehringer-Calcium-Thromboplastin eine überaus gute Empfindlichkeit, weil es frei ist von Restbestandteilen dieser beiden Faktoren. Das ist verständlich, weil ein Hirn-Thromboplastin deshalb hohe Faktor VII-Empfindlichkeit hat, weil es gut von Serum-Restbestandteilen befreit werden kann.

Das Asid-Thromboplastin-Calcium zeigt im Vergleich dazu eine geringere, aber auch noch gute Empfindlichkeit für Faktor X. Aufgrund seiner Herstellung aus Placenta ist anzunehmen, daß noch schwer entfernbare Reste an Faktor X-Aktivität vorhanden sind. Ferner ist die Empfindlichkeit für Faktor VII deutlich vermindert, wie das für ein Placenta-Thromboplastin erwartet wird, und zwar schon ab etwa 80 % Faktor-Konzentration.

Diese Unterschiede korrelieren gut mit der experimentell gefundenen Regression. Im Bereich zwischen 100 - 90 Norm%, wo für das Asid-Präparat die Faktor VII- und X-Empfindlichkeit am höchsten ist und bei Faktor VII nahezu gleich mit dem Boehringer-Präparat, findet man die geringsten Differenzen: 4 - 6 Norm % (Abb.12).

Im Bereich zwischen 75 - 40 Norm %, wo die Faktor X-Empfindlichkeit des Boehringer-Präparats der des Asid-Präparats deutlich überlegen ist und die Faktor VII-Empfindlichkeit bei Asid schon merklich abnimmt, sind die Differenzen am höchsten: 15 - 7 Norm %.

Im therapeutischen Bereich (25 - 15 Norm%), wo nach länger dauernder Antikoagulierung der Faktor X weitgehend thromboplastinzeitlimitierend wirkt, liefern die beiden Präparate noch die beste Übereinstimmung: 4 - 2 Norm % Differenz. Hier bleibt die schon stark verminderte Faktor VII-Empfindlichkeit beim Asid-Präparat ohne Einfluß, während die Faktor X-Empfindlichkeiten zwischen den beiden Präparaten von Boehringer und Asid nicht mehr so differieren wie im vorgenannten Bereich und sich hier wieder annähern.

Ein mit Calcium-Thromboplastin Asid auf 25 Norm% eingestellter Patient würde also in Wirklichkeit bei 30 Norm% in einem Bereich liegen, in dem ein Thrombose-recidiv zumindest statistisch erhöht ist.

Es wird auf jeden Fall empfohlen, die für antikoagulierte und für unbehandelte Patienten jeweils zuständigen Regressionen zu benützen. Für die Anwendung eines derartigen Vergleichs wäre es von großer Wichtigkeit von standardisierten, d.h. chargengleichen Thromboplastinpräparaten auszugehen. Als letzte Firma, die mit einem Thromboplastinpräparat auf den Markt kam, hat Boehringer das erste und bislang einzige standardisierte Präparat herausgebracht. Eine internationale Standardisierung läßt bislang noch auf sich warten. Es wäre jedoch mit chargengleichen Präparaten aller Hersteller schon viel erreicht.

Dies wäre im Interesse von allen, die, sei es diagnostisch oder therapeutisch an der Überwachung von antikoagulierten Patienten beteiligt sind. Es wäre weiterhin sehr wünschenswert, daß eine Kommission in Zusammenarbeit mit der Industrie sich auf eine Standardisierung und somit gleichartige Thromboplastin-Präparate einigt, wie das in England (63) und Australien (66) schon versucht wird, etwa in Form des Manchester Comparative Reagent (MCR) - eines standardisierten Thromboplastinpräparats.

Gerade in einer Zeit, wo die internationale Qualitätskontrolle in der klinischen Chemie zu einer besseren Vergleichbarkeit der in den verschiedenen Labors ermittelten Werte geführt hat, ist nach der Erarbeitung von optimalen Methoden zur Enzymdiagnostik durch die Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie (67) dasselbe für die Gerinnungsdiagnostik zu erhoffen, sodaß dann Publikationen, die überraschende Ergebnisse auf diesem Gebiet aufgezeigt haben, der Vergangenheit angehören (9).

D. Zusammenfassung

Einleitend wird die Pathologie der Gerinnungsfaktoren und der Einfluß der Hormone auf die Blutgerinnung dargestellt.

Quick-Werte werden heute nach den unterschiedlichsten Methoden und mit den verschiedensten Thromboplastin-Präparaten bestimmt. Deshalb sind sie nicht ohne weiteres vergleichbar.

Zunächst werden die Unterschiede der einzelnen Präparate sowie ihre Empfindlichkeit auf Einzelfaktoren besprochen.

Auf die methodischen Einzelheiten der Thromboplastinzeit-Bestimmung wird eingegangen. Es wird gezeigt, auf welcher Basis Standardkurven erstellt werden, welches Verdünnungsmedium geeignet ist, wie man Standardkurven aufträgt und wie man von der Norm abweichende Hämatokrit-Werte berücksichtigen muß. Die Probleme der Qualitätskontrolle bei Gerinnungsanalysen werden erörtert.

Am Beispiel von zwei Thromboplastin-Präparaten wird demonstriert, wie man deren Quick-Werte vergleichen kann. Mit Hilfe der Regressionsanalyse können über den gesamten Bereich des Quick-Wertes die einander entsprechenden Werte angegeben werden. Die Ergebnisse können zu der Empfindlichkeit auf Einzelfaktoren gut in Beziehung gesetzt werden.

E. Literaturverzeichnis

- 1 Beeinflussung der Blutgerinnung durch exogene und andere Faktoren, Broschüre der Fa. Geigy 1965
- 2 R. Gugler Med. Welt 25, 12 (1974)
- 3 E. Perlick Anticoagulantien Thieme-Verlag 1957
- 4 Gaston, zit. von F.Koller Ther. Berichte 3/71 193
- 5 K. Lechner 5.Leber-Symposium Vulpera 1974
- 6 Penick, zit. von F. Koller Ther. Berichte 3/71 193
- 7 V. Hiemeyer u.a. Hämorrhagische Diathesen Thieme 1972
- 8 Rapaport, Godal zit. von F.Koller Ther. Berichte 3/71
- 9 F. Anschütz diagnostik 6, 231 (1973)
- 10 G. Weinland Zschr. Nervenheilk. 163, 125 (1949)
- 11 G. de Takats Surg. 31, 13 (1952)
- 12 H. Tanake Okayama-Iggakai-Zasshi 40, 863 (1928)
- 13 P. Uhry, H. Kaufmann Bull.Soc.Med.Hop.(Paris) 69, 12(1953)
- 14 N. von Kaulla Klin. Wschr. 646 (1943)
Schweiz. Med. Wschr. 75, 193 (1945)
- 15 W.B.Cannon, H.Gray Amer.J.Physiol. 34, 232 (1914)
- 16 F. Leibetseder Symp.II.Med.Univ.Klinik Wien 1964, S.154
- 17 F. Palme Experientia Med. 9, 404 (1951)
- 18 E. Perlick, W.Kalkoff 1.Internat.Tagung Thrombose-Embolie
Basel 1954, S.58
- 19 H.G.Lasch Acta Haemat. 17, 280 (1957)
- 20 S.W.Cosgriff Kongr.Zbl.Inn.Med. 134, 82 (1952)
W.Siegenthaler Thrombos.Diathes.haemorrh. 3, 625 (1959)
- 21 R.Chwalla 1.Intern.Tagung Thrombose-Embolie, Basel 1954
- 22 H. Feievelt zit.bei L.B.Jaques Rev.d`Hematologie
10, 379 (1955)
- 23 J.Cheymol Rev.d`Hematologie 9, 27 (1954)
- 24 E. Deutsch Klin.Med. 9, 49(1954)
- 25 M. Tausk Pharmakologie der Hormone, Thieme 1973
- 26 FDA Current Drug Information vom 24.4.1970
- 26a R.E.Markush Amer.J.Publ.Health 59, 418 (1969)
- 27 H. Ludwig Gynäkologe 2, 195 (1970)
- 28 W.H.Inman, M.P.Vessey Brit.Med.J. 1968 II 193
- 29 M.P.Vessey, R.Doll Brit.Med.J. 1968 II 199 & 696
- 30 W.H.Inman u.M. Brit.Med.J. 1970 I 203

- 31 D.G. Daniel Lancet 1967 II,287
- 32 E.Baymann 14.Hamburger Symposion über Blutgerinnung
1971, S. 104
- 33 K.Schander Gynäkologe 2, 158 (1970)
H. Auger notabene medici 4, Heft 7,1974
- 34 W. Kuhn, H. Graeff Gerinnungsstörungen in der Geburtshilfe
Thieme 1970
W. Kuhn Sexualhormone und Blutgerinnung,
14.Hamburger Symposion 1971, S.55
- 35 J. Lowenthal 4.Internat.Kongreß f. Biochem. Wien 1958, 182
- 36 R. Elias J.Amer.med.Ass. 187,10 (1964)
- 37 S.W.Tromp referomed Nr.34, 1972
- 38 F. Holz knecht Wiener Klin. Wschr. 78,73 (1966)
- 39 E.Deutsch, G.Geyer Labordiagnostik, Berlin Steinkopf 1969
- 40 W. Dick Chirurg 32,443 (1961)
- 41 L. Eckmann Progr. Surg. 5,36 (1966)
Praxis 52,858 (1963)
- 42 G. Haan Med.Welt 1965, 1432
- 43 D.L.van der Linde 1.Amer.Europ. Symposium of Venous
Disease 1973, Bleuland Hospital Gouda
- 44 E.Bock Therapiewoche Karlsruhe 1955
Dt. med. Wschr. 80, 1478 (1955)
I.S. Wright Ann.intern.Med. 43,942 (1955)
- 45 H. Angstwurm Münchn.Med.Wschr. 109,1103 (1967)
- 46 A.J. Zweifler New Engl. J. Med. 267,283 (1962)
- 47 H. Vinazzer Gerinnungsstörungen in der Praxis 1972
G.Fischer Stuttgart
- 48 J.Jaenecke Antikoagulantientherapie Thieme 1971
- 49 R. Averdunk Z.Klin.Chem. 8,263 (1970)
- 50 P.A.Owren 6.Hamburger Symposion über Blutgerinnung
1963, 226 Schattauer-Verlag
- 51 G.Gehrmann Med. Welt 22,329 (1971)
- 52 C. Montigel Schw.Med.Wschr. 89,1259 (1959)
- 53 E. Schroeder Med. Welt 17,1320 (1966)
- 54 H. Hartert diagnostik 3,242 (1970)
- 55 L. Ellerbrock Amer.J.Clin.Path. 32,218 (1959)
- 56 H. Trobisch Vortrag München 1973
- 57 R. Legler Helv.Chim.Acta 26,1512,1673 (1943)
- 58 J. Schlegel Schweiz.Med.Wschr. 35,990 (1960)
- 59 W. Ohler Leitfaden der Blutgerinnungsstörungen
Witzstrock Verlag, Baden-Baden 1971
- 60 K.H. Drescher Ärztl. Lab. 15,245 (1969)

- 61 D. Wöhl *dvta* 7, 195 (1972)
- 62 D. Paar *Ärztl. Lab.* 15, 1 (1969)
- 63 J. Leck, L. Poller *Brit. J. haematol.* 1973, 25, 453
- 64 Geigy Wissenschaftliche Tabellen, 7. Auflage S. 61
- 65 L. Cavalli-Sforza *Biometrie* 1972, G. Fischer Stuttgart
- 66 L. Poller *J. clin. Path.* 27, 256 (1974)
- 67 *Z. Klin. Chem.* 10, 182 (1972)
- 68 W. Siegenthaler *Klin. Pathophysiologie* Thieme 1973
- 69 R. Richterich *Klinische Chemie*, Karger-Verlag 1971
- 70 H. Begemann *Prakt. Hämatologie* Thieme 1967
- 71 C. Overzier *Systematik der Inneren Medizin*, Thieme 1972
- 72 U. Goebel *Blut* 26, 312 (1973)
- 73 Marcumar Sammelreferat Hoffmann La Roche AG Seite 15

L e b e n s l a u f

Am 30. April 1935 geboren als 1. Sohn des Prokuristen Xaver Schroll und seiner Frau Maria in Augsburg.

Besuch des Humanistischen Gymnasiums bei St. Anna in Augsburg mit Abitur 1954.

Anschließend Chemie-Studium an der TH München, Diplom 1960, 1963 Promotion mit "Sehr gut" zum Dr. rer. nat. mit einer Arbeit "Über Reaktionen an Stickstoff-Yliden".

1964-68 Industrietätigkeit, zuletzt in leitender Stellung einer Forschungs- und Entwicklungsabteilung.

1968 Beginn des Medizinstudiums an der Universität München. Gleichzeitig Führung eines Kliniklabors an einem 450-Betten Haus bis 1974.

Im April 1971 Ablegung der ärztlichen Vorprüfung, im Dezember 1974 des medizinischen Staatsexamens mit der Note "Sehr gut".

Ab Januar 1975 Medizinalassistent in der Abteilung für Experimentelle Chirurgie des Deutschen Herzzentrums in München.

Am 21. Mai 1971 Heirat mit Dr. med. Bruni Franz, Fachärztin für Neurologie und Psychiatrie.

Herrn Professor Dr. med. Otto Wieland darf ich sehr herzlich danken für die Überlassung des Themas, ebenso Herrn Oberarzt Dr. med. Ludwig Weiß für die Korrektur der Arbeit und viele wertvolle Anregungen.

